

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

UNTERSUCHUNGEN ZUR GLUCOSETOLERANZ UND
INSULINSEKRETION BEI PATIENTEN MIT
BIOPTISCH GESICHERTER LEBERZELLVERFETTUNG

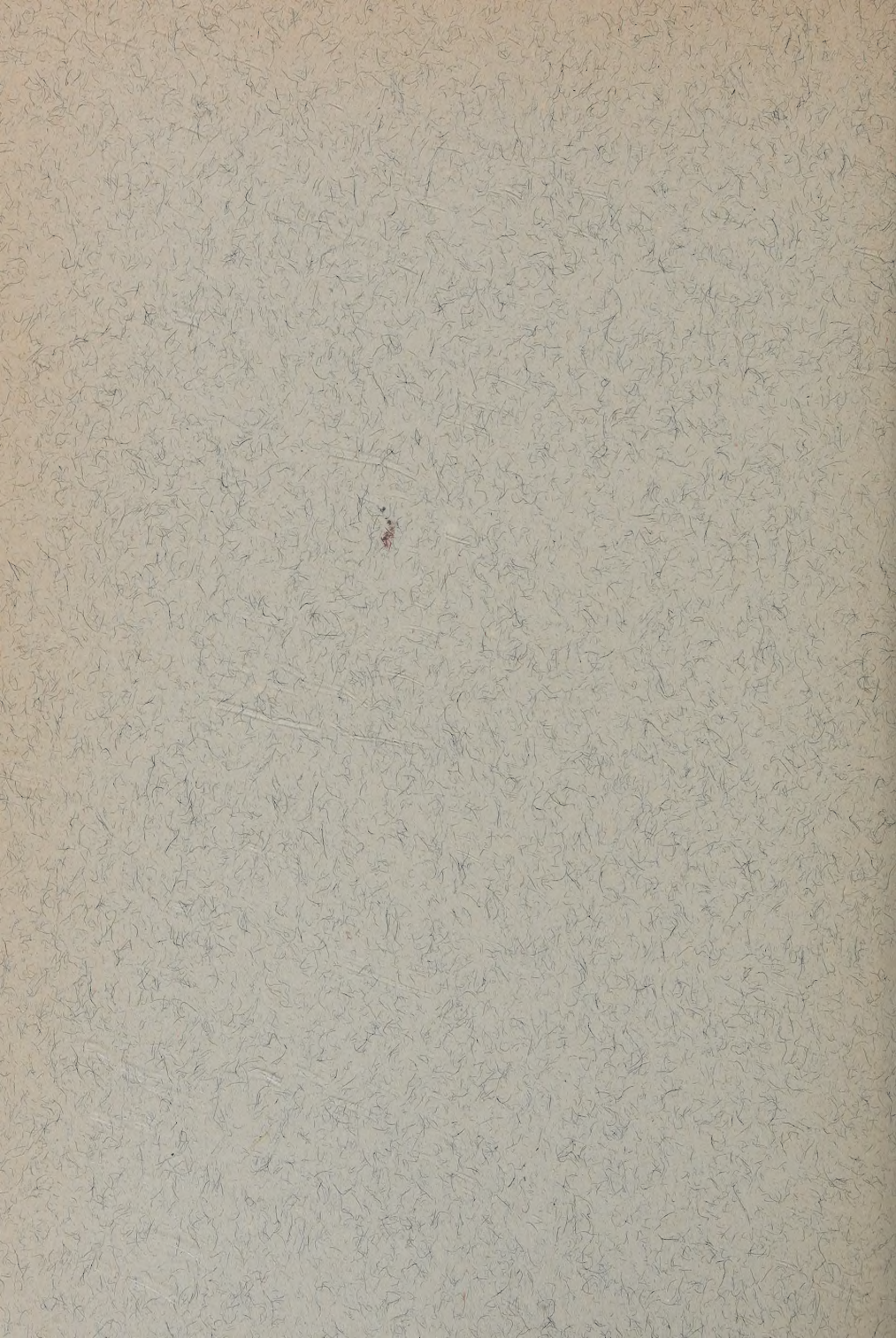
INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von —

HELGA BORN
—
aus Fränkisch - Crumbach

Marburg/Lahn 1975
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

UNTERSUCHUNGEN ZUR GLUCOSETOLERANZ UND
INSULINSEKRETION BEI PATIENTEN MIT
BIOPTISCH GESICHERTER LEBERZELLVERFETTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

HELGA BORN
aus Fränkisch - Crumbach

Marburg/Lahn 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am: 1. Juli 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Correferent: Prof. Dr. Dr. J.-G. Meyer-Bertenrath

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG	9
B. METHODIK	12
I. Patientengut	12
II. Glucose-Toleranz-Tests	14
1. Intravenöser Tolbutamid-Test	
2. Intravenöser Glucose-Toleranz-Test	
3. Orale Glucose-Toleranz-Tests	
a) mit 50 g Glucose	
b) mit 100 g Glucose	
III. Bestimmung des Blutzuckers	20
IV. Radioimmunologische Bestimmung der Serum- Insulinkonzentration	21
1. Herstellung der Pufferlösungen	
2. Herstellung der Insulin-Standard- lösungen	
3. Insulin-Bindungs-Reagens	
4. Zugabe des unmarkierten Insulins	
5. Zugabe des J ¹²⁵ -Insulins	
6. Filtration	
7. Radioaktivitätsmessung	
8. Berechnung der Ergebnisse	
9. Herstellung der Standardkurve	
V. Statistik	28
C. ERGEBNISSE	29
I. Blutzucker	29
1. Ergebnisse der Glucosestoffwechsel- belastungen	29

- a) Oraler Glucose-Toleranz-Test
mit 50 g Glucose
- b) Oraler Glucose-Toleranz-Test
mit 100 g Glucose
- c) Tolbutamid-Test
- d) Intravenöser Glucose-Toleranz-Test
- 2. Tolbutamid-Test in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung 44
- 3. Intravenöser Glucose-Toleranz-Test und Tolbutamid-Test in Abhängigkeit von der Ätiologie der Leberzellverfettung 44
- II. Serum-Insulin 47
- 1. Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose 47
 - a) bei Patienten mit normalen KH-Toleranz-Tests
 - b) bei Patienten mit pathologischen KH-Toleranz-Tests
 - c) bei Patienten mit Alkoholabusus
 - d) bei Patienten mit Alkoholabusus und Übergewicht
 - e) bei Patienten mit Übergewicht
- 2. Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose 51
 - a) bei Patienten mit normalen KH-Toleranz-Tests
 - b) bei Patienten mit pathologischen KH-Toleranz-Tests
 - c) bei Patienten mit Alkoholabusus
 - d) bei Patienten mit Alkoholabusus und Übergewicht
 - e) bei Patienten mit Übergewicht
- 3. Serum-Insulin im Tolbutamid-Test 56
 - a) bei Patienten mit normalen KH-Toleranz-Tests

b) bei Patienten mit pathologischen KH-Toleranz-Tests	
4. Serum-Insulin im intravenösen Glucose-Toleranz-Test	60
a) bei Patienten mit normalen KH-Toleranz-Tests	
b) bei Patienten mit pathologischen KH-Toleranz-Tests	
D. DISKUSSION	61
I. Kohlenhydrattoleranz bei Patienten mit Leberzellverfettung	61
a) Blutglucosespiegel unter oraler und intravenöser Glucosebelastung	61
b) Abhängigkeit der KH-Toleranz vom Grad der Leberzellverfettung	62
c) Korrelation der KH-Toleranz zur Ätiologie der Leberzellverfettung	62
II. Insulinsekretion bei Patienten mit Leberzellverfettung	63
a) Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Serum-Insulin-Meßwerte im KH-Stoffwechsel-Belastungstest	64
b) Insulinsekretion unter oraler Glucosebelastung bei Patienten mit Leberzellverfettung	65
c) Insulinsekretion in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung und ihrer Ätiologie	70
III. Schlußbetrachtung	72
E. ZUSAMMENFASSUNG	74
F. LITERATUR	76

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	Seite
Abb. 1 Ätiologie der bioptisch gesicherten Leberzellverfettung bei 44 Patienten	13
Abb. 2 Tolbutamid-Test in der T_3 -Auswertung nach LANGE und KNICK	15
Abb. 3 Blutzuckerverlaufskurve beim intravenösen Glucose-Toleranz-Test mit Berechnung des Assimilationskoeffizienten K	18
Abb. 4 Radioimmunologische Bestimmung der Serum-Insulinkonzentration (schemat. Zeichnung)	22
Abb. 5 Insulin-Standardkurve	27
Abb. 6 Pathologische Ergebnisse der einzelnen Tests in Prozent (n = 44)	30
Abb. 7 K-Werte der intravenösen Glucosebelastung und T_3 -Werte des Tolbutamid-Tests in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung	45
Abb. 8 K-Werte der intravenösen Glucosebelastung und T_3 -Werte des Tolbutamid-Tests in Abhängigkeit von der Ätiologie der Leberzellverfettung	46
Abb. 9 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.	49

	Seite
Abb. 10 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose bei Patienten mit Alkoholabusus, mit Alkoholabusus und Übergewicht bzw. mit Übergewicht.	50
Abb. 11 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.	53
Abb. 12 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit Alkoholabusus, mit Alkoholabusus und Übergewicht bzw. mit Übergewicht.	54
Abb. 13 Serum-Insulin im Tolbutamid-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.	58
Abb. 14 Serum-Insulin im intravenösen Glucose-Toleranz-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.	59
Abb. 15 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.	66
Abb. 16 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 bzw. 100 g Glucose in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung	73

VERZEICHNIS DER TABELLEN

	Seite
Tab. 1 Glucose-Toleranz-Tests mit Normal- und Grenzwerten in der vorliegenden Auswertung	19
Tab. 2 Blutzucker- und Serum-Insulinwerte bei den einzelnen Glucose-Toleranz-Tests mit Auswertung	31
Tab. 3 Blutzuckerwerte bei den einzelnen Glucose-Toleranz-Tests mit Auswertung	39
Tab. 4 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.	48
Tab. 5 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose bei Patienten mit Alkoholabusus, mit Alkoholabusus und Übergewicht bzw. mit Übergewicht.	48
Tab. 6 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.	57
Tab. 7 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit Alkoholabusus, mit Alkoholabusus und Übergewicht bzw. mit Übergewicht.	57
Tab. 8 Serum-Insulin im Tolbutamid-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.	52

	Seite
Tab. 9 Serum-Insulin im intravenösen Glucose-Toleranz-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. latentem Diabetes mellitus.	52
Tab. 10 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus bei verschiedenen Autoren	67
Tab. 11 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus bei verschiedenen Autoren	67
Tab. 12 Serum-Insulin im Tolbutamid-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus bei verschiedenen Autoren	68
Tab. 13 Serum-Insulin im intravenösen Glucose-Toleranz-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus bei verschiedenen Autoren	69

BENUTZTE ABKÜRZUNGEN

BZ	Blutzucker
IBR	Insulin-Bindungs-Reagens
IMI	Radioimmunologisch meßbares Serum-Insulin
IVGTT	Intravenöser Glucose-Toleranz-Test
J ¹²⁵ -Insulin	mit Jod ¹²⁵ markiertes Insulin
KH	Kohlenhydrat
OGTT ₅₀	Oraler Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose
OGTT ₁₀₀	Oraler Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose
SEM	Standardabweichung des Mittelwertes
TOLT	Intravenöser Tolbutamid-Test

A. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

Mit steigendem Wohlstand und damit verbundenem erhöhten Nahrungs- und Genußmittelkonsum und gleichzeitiger reduzierter körperlicher Bewegung hat das Krankheitsbild der Fettleber als polyätiologisches Syndrom in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung erlangt, besonders im Hinblick auf die als Folgeerscheinung bekannte Fettcirrhose.

(BAIER 1964, KNICK 1965, KALK 1965, THALER 1966, KAFFARNIK 1967, HALLER 1967, KNICK 1968, BERINGER 1970, FUCHS 1971). Dementsprechend groß ist die Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten, die sich unter den verschiedensten Gesichtspunkten mit den Problemen der Fettleber beschäftigen. Von mehreren Autoren wird über eine erhebliche zahlenmäßige Zunahme in den letzten 20 Jahren berichtet (BAIER 1964, KALK 1965, RÖSCH 1971).

Die Diagnose wird gestellt mit Hilfe der Leberblindpunktion nach MENGHINI. Schon normalerweise enthält die Leber geringe Mengen an Fett, die mit den üblichen histologischen Methoden jedoch nicht nachweisbar sind. Steigt der Fettgehalt der Leber über 5-6 % des Feuchtgewichtes, wird es im histologischen Bild sichtbar. Bei mittelgradigen Fettlebern liegt der Fettgehalt um 10 % des Feuchtgewichtes, bei ausgeprägten Fällen um 25 % und kann in Ausnahmefällen bis zu 50 % erreichen (THALER 1966).

Die Ätiologie der Fettleber ist vielgestaltig. Als häufigste Ursachen gelten chronischer Alkoholabusus, Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel und Überernährung, wobei oft Kombinationen der einzelnen Noxen auftreten (BAIER 1964, THALER 1966). Während in vielen Statistiken der Alkohol an erster Stelle der Ursachen steht (KINZLMEIER 1963, DITTRICH 1964, THALER 1966, RÖSCH 1971), haben manche Autoren der latent diabetischen und der diabetischen Stoffwechsellage den Vorrang gegeben (BAIER 1964, KALK 1965).

Zwischen Fettleber und diabetischer Stoffwechsellage bestehen wechselseitige Zusammenhänge. Einerseits können Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel zur Fettleber führen (BAIER 1964, KALK 1965), andererseits kann eine Leberschädigung eine diabetische Stoffwechsellage hervorrufen (hepatogener Diabetes nach CREUTZFELD). Die Unterscheidung der diabetischen von der hepatischen Kohlenhydratstoffwechselstörung ist nach CREUTZFELD mit Hilfe des Tolbutamid-Tests möglich. Der Test zeigt bei der hepatisch bedingten Störung einen normalen Ausfall, da die Insulinsekretion des Pankreas nicht beteiligt ist. Die Glucoseassimilation dagegen (intravenöser Glucose-Toleranz-Test) fällt pathologisch aus.

Nach KALK kann die Fettleber dem Manifestwerden des Diabetes um Jahre vorausgehen. Deshalb erscheint es uns gerechtfertigt, sich mit der Glucosetoleranz bei Patienten mit einer Fettleber, jedoch ohne klinisch manifestem Diabetes mellitus, zu beschäftigen.

In der vorliegenden Arbeit versuchten wir, folgende Fragen zu beantworten:

1. In welcher prozentualen Häufigkeit liegt eine latente diabetische Stoffwechsellage bei Patienten mit Leberzellverfettung vor?
2. Besteht eine Korrelation zwischen latentem Diabetes und Grad der Leberzellverfettung?
3. Besteht eine Korrelation zwischen latentem Diabetes und Ursachen der Leberzellverfettung wie Alkohol und Adipositas?
4. Wie verhält sich der Serum-Insulinspiegel während der Glucose-Toleranz-Tests?
5. Besteht eine Abhängigkeit der Insulinsekretion von der unterschiedlichen Ursache der Leberzellverfettung?
6. Ist die Bestimmung des immunologisch meßbaren Serum-Insulins (IMI) zur Erkennung einer Glucosetoleranzstörung bei Patienten mit Leberzellverfettung sinnvoll?

B. METHODIK

I. Patientengut

Untersucht wurden insgesamt 44 Patienten (30 ♂, 14 ♀) unter stationären Bedingungen. Bei allen war mit Hilfe der Leberblindpunktion nach MENGHINI eine Leberzellverfettung diagnostiziert worden. Die Indikation zur Punktion lieferten ein pathologischer Bromthaleintest und erhöhte Transaminasenwerte. Die Beurteilung des Verfettungsgrades erfolgte histologisch^{x)}. 3 Grade der Verfettung wurden unterschieden:

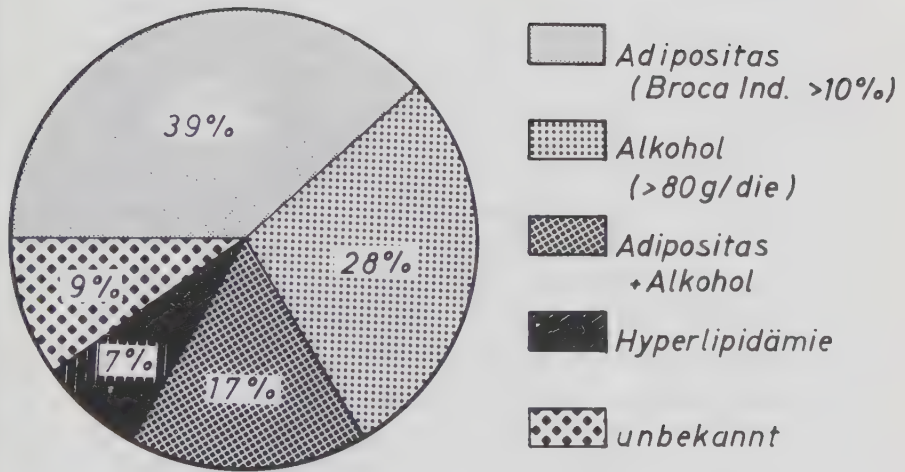
- I. geringgradige, herdförmige, meist feintropfige Verfettung
- II. mittelgradige, vorwiegend herdförmige, fein- bis mitteltropfige Leberverfettung
- III. hochgradige, diffuse, meist grobtropfige Leberverfettung und gehäufte interstitielle Reaktion

Die Ursachen, die zur Fettleber führten, sind aus Abb. 1 ersichtlich. 39 % der Patienten wiesen ein Übergewicht von mehr als 10 % nach dem Broca-Index (Normgewicht in kg = Größe in cm minus 100) auf. Bei 28 % wurde die Verfettung durch Alkoholabusus (mehr als 80g/die) hervorgerufen, 17 % waren Übergewichtig und hatten gleichzeitig eine Alkoholanamnese. Bei 7 % der Patienten fanden wir eine Hyperlipidämie, und bei 9 % war die Ursache nicht zu klären (idiopathische Fettleber).

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus wurden in die Versuchsanordnung nicht aufgenommen.

Bei allen 44 Patienten wurde ein intravenöser Tolbutamid-Test, ein intravenöser Glucose-Toleranz-Test, ein oraler Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose und bei 27 Patienten

x) Patholog. Institut der Univers. Marburg (Direktor: Prof. Hort)



Ätiologie der Leberzellverfettung bei 44 Pat.

Abb. 1 Ätiologie der bioptisch gesicherten Leberzellverfettung bei 44 Patienten

zusätzlich einer mit 100 g Glucose durchgeführt. Bei 22 Patienten der letzten Gruppe wurde gleichzeitig mit jeder Blutentnahme zur Blutzuckerbestimmung Blut aus der Cubitalvene zur Bestimmung der Serum-Insulinkonzentration entnommen.

II. Glucose-Toleranz-Tests

1. Intravenöser Tolbutamid-Test nach UNGER und MADISON (TOLT)

(T_3 -Auswertungsverfahren nach LANGE und KNICK)

In den Tagen vor der Untersuchung aßen die Patienten normale kohlenhydratreiche Kost (KH-Anteil mindestens 250 g KH/die). Nach nächtlicher Nahrungskarenz wurde morgens früh zunächst der Nüchternblutzucker bestimmt. Dann erfolgte langsam innerhalb von 3 Minuten die Injektion von 20 ml einer 5 %igen Tolbutamidlösung^{x)}. In Abständen von 20, 30, 40 und 60 Minuten nach der Injektion wurde erneut der Blutzucker bestimmt. Der Test wurde von den meisten Patienten gut vertragen. Nur bei wenigen traten hypoglykämische Symptome auf, die zu beherrschen waren. Nach der letzten Blutentnahme bekamen die Patienten eine kohlenhydratreiche Nahrung.

Die Auswertung des Tolbutamid-Tests erfolgte durch die graphische Ermittlung des Trennwertes T_3 . (Abb. 2). Die Blutzuckerwerte werden in mg% auf halblogarithmisches Papier mit linearer Zeitachse eingetragen. Zwischen Nüchtern- und 60-Minuten-Wert wird eine Verbindungslinie gezogen. Danach erfolgt Eintragung und Ausmessung der Abstände zwischen Kurve und Verbindungslinie bei 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten, wobei die 10- und 50-Minuten-Werte nur graphisch interpoliert werden brauchen. Die Abstände unterhalb der Verbindungslinie erhalten ein negatives, oberhalb ein positives Vorzeichen. Die Summe der Abstände ist der Trennwert T_3 . Die Beurteilung des T_3 -Wertes ist der Tab. 1 zu entnehmen.

x) Rastinon[®] (Fa. Hoechst, Frankfurt)

TOLBUTAMID-TEST in der T_3 -Auswertung

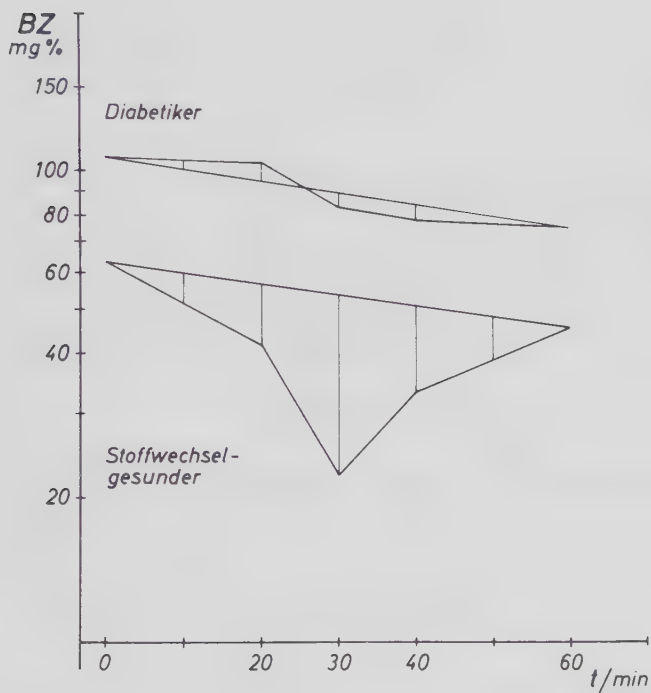


Abb. 2 Tolbutamid-Test in der T_3 -Auswertung nach LANGE und KNICK

2. Intravenöser Glucose-Toleranz-Test nach CONARD (IVGTT)

Zu diesem Test mußten sich die Patienten an den Vortagen kohlenhydratreich ernähren (mindestens 250 g KH/die). Nach nächtlicher Nahrungskarenz erfolgte die Injektion von 50 ml einer 50 %igen Glucoselösung (= 25 g Glucose) innerhalb von 4 - 5 Minuten. 15 Minuten nach Beginn der Injektion wurde zum ersten Mal der Blutzucker bestimmt; dann weiterhin alle 10 Minuten bis 55 Minuten nach Injektionsbeginn.

Die Auswertung der Ergebnisse geschah durch die Errechnung des Glucose-Assimilationskoeffizienten K, der ein Maß für die Geschwindigkeit der Glucoseelimination aus dem Blut darstellt. Dazu werden die einzelnen Blutzuckerwerte als Funktion der Zeit auf semilogarithmischem Papier aufgetragen und durch eine Gerade miteinander verbunden.

K errechnet sich folgendermaßen (Abb. 3):

Der Blutzuckerabfall folgt der Funktion

$$BZ_t = BZ_0 \cdot e^{-K \cdot t}$$

$$\text{oder } BZ_{t_2} = BZ_{t_1} \cdot e^{-K(t_2 - t_1)}$$

durch Umformung folgt:

$$K = \frac{\ln BZ_1 - \ln BZ_2}{t_2 - t_1}$$

Eine Vereinfachung der Formel ergibt sich, wenn man für $t_2 - t_1$ ein Zeitintervall wählt, in dem die Blutzuckerkonzentration um die Hälfte abfällt, d.h. der Halbwertszeit der Glucose entspricht. In diesem Fall ist

$$t_2 - t_1 = \frac{1}{2} t_2.$$

Also:

$$K = \frac{\ln BZ_1 - \ln (0,5 \cdot BZ_1)}{t_2}$$

$$K = \frac{\ln BZ_1}{\ln BZ_1 \cdot 0,5 \cdot t_2}$$

$$K = \frac{\ln 2}{t_2} = \frac{0,693}{t_2}$$

Dieser Wert wird mit 100 multipliziert:

$$K = \frac{0,693}{t_2} \cdot 100 = \frac{69,3}{t_2}$$

Die Beurteilung des K-Wertes ist der Tab. 1 zu entnehmen.

INTRAVENÖSER GLUCOSE-TOLERANZ-TEST
mit Berechnung des Assimilationskoeffizienten K

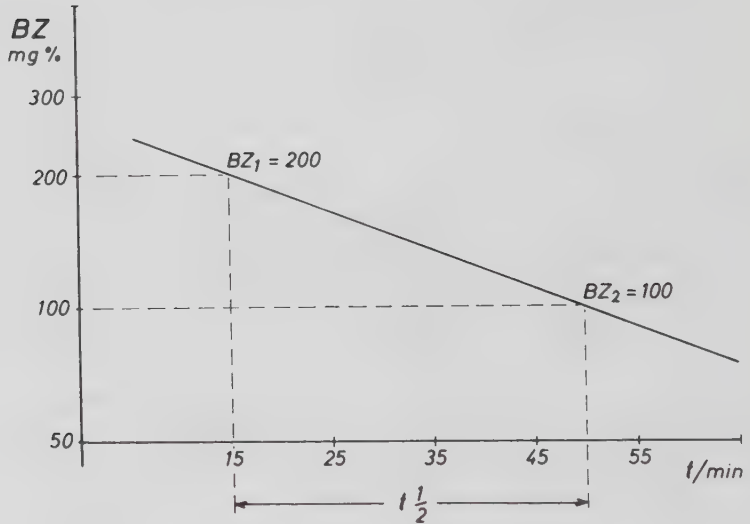


Abb. 3 Blutzuckerlaufskurve beim intravenösen Glucose-Toleranz-Test. Die Halbwertszeit der Glucose $t \frac{1}{2}$ beträgt in diesem Fall 35 min. Für den Assimilationskoeffizienten K ergibt sich somit:

$$K = \frac{69,3}{t \frac{1}{2}} = \frac{69,3}{35} = 1,9$$

3. Orale Glucose-Toleranz-Tests

- a) mit 50 g Glucose (OGTT₅₀)
 b) mit 100 g Glucose (OGTT₁₀₀)

Die Vorbereitung zu den oralen Glucose-Toleranz-Tests waren dieselben wie zu den vorher beschriebenen Tests. Morgens wurde zunächst der Nüchternblutzucker bestimmt. Danach erhielten die Patienten 50 bzw. 100 g Glucose^{x)}. 1, 2 und 3 Stunden danach wurden weitere Blutzuckerbestimmungen vorgenommen.

Die Beurteilung der Tests ist der Tab. 1 zu entnehmen.

Tests	normal	fraglich	patholog.
I V G T T	$K \leq$	$K =$	$K \geq$
intravenöser			
Glucosetoleranz-Test	1,21	0,91-1,20	0,90
T O L T	$T_3 \geq$	$T_3 =$	$T_3 \leq$
intravenöser			
Tolbutamid-Test	-1,51	entfällt	-1,50
O G T T	$BZ \leq$	$BZ =$	$BZ \geq$
oraler	1. Std.		
Glucosetoleranz-Test	160,0	161,0-180,0	181,0 mg%
(50 g und 100 g)	2. Std.		
	120,0	121,0-140,0	141,0
	3. Std.		
	100,0	101,0-110,0	111,0

Auswertverfahren bei den einzelnen
 Belastungstests des Glucosestoffwechsels

Tab. 1 Glucose-Toleranz-Tests mit Normal- und Grenzwerten in der vorliegenden Auswertung

^{x)}Gluko - 50 Probetrunk (Fa. Boehringer, Mannheim)

III. Bestimmung des Blutzuckers (BZ)

Der Blutzucker wurde mit o-Toluidin im Auto-Analyzer bestimmt. Es handelt sich um eine direkte Methode. Glucose bildet mit o-Toluidin in saurer Lösung in der Hitze einen grünen Farbstoff.

Hierzu wurde 0,1 ml Vollblut in ein mit 0,9 ml 3 %iger Trichloressigsäure gefülltes Eppendorfgesäß gegeben und durchgemischt. Durch die Trichloressigsäure erfolgte Enteiweißung und Verdünnung auf 1:21.

Danach wird das Gemisch zentrifugiert und der Überstand im Auto-Analyzer weiterbehandelt. Der Blutzuckerwert wird an Hand der Extinktion abgelesen.

Näheres s. SCHÜTZ 1968.

IV. Radioimmunologische Bestimmung der Serum-Insulinkonzentration (IMI)

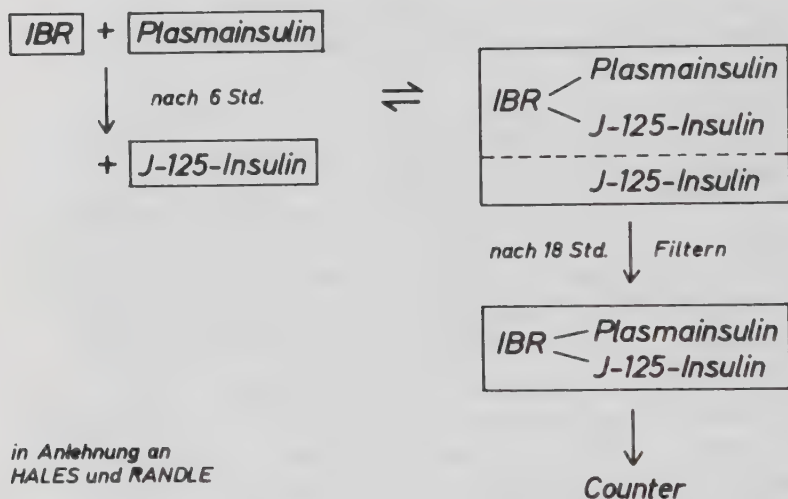
Die Methode wurde von YALOW und BERSON 1960 entwickelt und beruht auf folgendem Prinzip: (Abb. 4).

Eine konstante Menge Insulin-Antiserum wird inkubiert mit den zu bestimmenden Plasmaproben und einer kleinen Menge radioaktiv-markierten Insulins, die in allen Ansatzröhrchen identisch ist. Endogenes Insulin des Plasmas und markiertes Insulin konkurrieren um die begrenzte Zahl vorhandener Bindungsstellen des Antikörpers. Je mehr endogenes Insulin vorhanden ist, desto weniger markiertes Hormon wird an den Antikörper gebunden. Die Menge des gebundenen markierten Insulins verhält sich deshalb umgekehrt proportional zur Insulinkonzentration in der Probe. Am Ende der Inkubation werden Antikörper-gebundenes und freies Insulin voneinander getrennt. Das ist z.B. möglich durch Papierelektrophorese oder durch Ionenaustauscher. Bei der von uns verwendeten Methode, die zurückgeht auf ein von HALES und RANDLE 1963 veröffentlichtes Verfahren, wird der Insulin-Insulin-Antikörperkomplex durch einen zweiten Antikörper aus der Lösung gefällt. Das Präzipitat wird dann durch Filtration von dem frei gebliebenen Insulin getrennt und seine Radioaktivität gemessen. Diese wird mittels einer Standardkurve in Beziehung gesetzt zur Radioaktivität von bekannten Insulinkonzentrationen, was das Ablesen der Insulinkonzentrationen der Plasmaproben erlaubt.

Zur Durchführung der Methode benutzten wir einen Insulin-Immunist-Kit^{x)}. Das Insulin-Bindungs-Reagens IBR ist der gefriergetrocknete Insulin-Antikörper, der schon durch einen zweiten Antikörper gefällt worden ist. Insulin ist mit Jod¹²⁵ markiert.

^{x)} Insulin Immuno assay Kit (Fa. Amersham, Buckinshamshire, England)

IMMUNOLOGISCHE INSULINBESTIMMUNG



in Anlehnung an
HALES und RANDLE

Abb. 4 Radioimmunologische Bestimmung der Serum-Insulinkonzentration (schemat. Zeichnung)

Gewinnung des Blutserums:

Gleichzeitig mit den Blutentnahmen zur Blutzuckerbestimmung bei den vier Toleranz-Tests wurde Blut zur Serum-Insulinbestimmung abgenommen. Dazu legten wir bei dem Tolbutamid-Test und dem i.v. Glucose-Toleranz-Test wegen der kurz aufeinander folgenden Abnahmezeiten jeweils eine Dauerkanüle in die Cubitalvene.

Nach Absetzen des Blutkuchens und Abkühlung auf Zimmertemperatur wurde das Blut zentrifugiert und das gewonnene Serum bei -4°C bis zur Verwendung eingefroren.

Durchführung der Methode

Ansatz

Regalständer mit 100 Eppendorfigefäßen:

1-2	100 %	100	µl J ¹²⁵ -Insulin
3-6	Waschwert	100	µl Puffer A
		100	µl Puffer B
		100	µl J ¹²⁵ -Insulin
7-10	Nullwert	100	µl Puffer B
		100	µl IBR
		100	µl J ¹²⁵ -Insulin
11-13	Standard 1	100	µl Standardlösung
14-16	" 2		"
17-19	" 3		"
usw.bis	" 7		"
32-34	Kontrolle	100	µl bekanntes Serum
35-37	Meßwerte	100	µl zu messendes Serum
			(3-fach Bestimmung)
usw.			

1. Herstellung der Pufferlösungen

- a) Puffer A wird zur Verdünnung des Antiserums und des J¹²⁵-Serums benötigt und zur Herstellung von Puffer B und C.

NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O	6,2 g
Natriumäthylmercuriothio- salicylat (Thiomersalat)	0,25 g
Rinderalbumin, reinst (Behringwerke)	5,0 g
Deionisiertes Wasser	ad 1000,0 ml

Mit ca. 20 ml 2n NaOH auf pH 7,4 einstellen.
Bei 2°-4°C 2 Wochen haltbar.

- b) Puffer B dient zur Verdünnung des Insulinstandards und der Serumproben.

NaCl 9,0 g
Puffer A ad 1000,0 ml

Bei 2°-4°C 2 Wochen haltbar.

- c) Puffer C dient zur Waschung des Antikörperpräcipitats.

Rinderalbuminpulver 39,0 g
(Serva)
Puffer A ad 1000,0 ml

Wird in Polyäthylenflaschen in 250 ml-Portionen bis zur Verwendung eingefroren.

2. Herstellung der Insulin-Standardlösungen

Humaninsulin (2 mE) wird in 2-3 ml Puffer B gelöst, dann mit dem Puffer auf 10 ml aufgefüllt und Lösung im Eisbad aufbewahrt.

Mit einer 1 ml-Enzympipette werden folgende Mengen in einen 5 ml Kolben pipettiert und mit Puffer B bis zur Marke aufgefüllt:

1.	0,25	entspricht ca.	10	μ E/ml Insulin
2.	0,50	" "	20	"
3.	0,75	" "	30	"
4.	1,00	" "	40	"
5.	1,50	" "	60	"
6.	2,00	" "	80	"
7.	3,50	" "	140	"

Die Lösungen werden in einer Plastikwanne in Eis aufbewahrt.

3. Insulin-Bindungs-Reagens (IBR)

Ein Fläschchen gefriergetrocknetes Insulin-Bindungs-Reagens wird mit 6 ml aqua bidest gelöst. Mit einer automatischen Pipette werden 100 μ l in alle Eppendorfg Gefäße des Testansatzes gegeben (außer 100 %-Gefäße und Waschkontrollen bzw. Gefäße 1-6).

4. Zugabe des unmarkierten Insulins

Mit einer automatischen Pipette werden 100 μ l Standards bzw. zu messendes Serum in die Eppendorfg Gefäße gegeben. In Washwert und Nullwert kommen entsprechende Puffer (s. Ansatz).

Nun werden alle Gefäße gut gemischt und geschlossen 6 Std. im Kühlschrank bei 2°-4°C aufbewahrt.

5. Zugabe des J^{125} -Insulins

J^{125} -Insulin wird mit Puffer A 1:8 verdünnt.

Z.B.: 1,5 ml J^{125} -Insulin

10,5 ml Puffer A

100 μ l dieser Verdünnung wird mit einer automatischen Spritze in alle Eppendorfg Gefäße gegeben. Gefäß 1 und 2, das nur mit dem markierten Insulin gefüllt wird, zeigt bei der Messung die Gesamtradioaktivität auf, die jeder einzelnen Probe zugegeben worden ist.

Gefäße werden nun nochmals gemischt und 18 Std. im Kühlschrank aufbewahrt.

6. Filtration

Die Gewinnung der Präcipitate aus den Eppendorfgefäßen erfolgt über Mikrofiltration des Inhalts durch Millipore-Zellulose-Acetat Filter.

Die vorher im Puffer C eingeweichten Filter (Petrischale in Eisbad) werden mit einer Pinzette auf einen Millipore-Filterträger gelegt, der auf einer Vakuumflasche, mit einer Wasserstrahlpumpe verbunden, befestigt ist. Mit einer Eppendorfpipette wird der Inhalt der Reaktionsgefäße auf den Filter gegeben und abgesaugt. Die Reaktionsgefäße werden zweimal mit je 1 ml im Eisbad stehenden Puffer C nachgewaschen und die Waschlösung ebenfalls auf die Filter gegeben.

Danach wird das Filterpapier mit einer spitzgebogenen Pinzette vom Filter abgehoben, zweimal gefaltet und zur Radioaktivitätsmessung in ein Zählröhrchen gegeben.

7. Radioaktivitätsmessung

Die Zählröhrchen mit den Filtern werden in einen Szintillationszähler^{x)} gestellt und ihre Radioaktivität als Zählrate pro Minute (CPM) gemessen.

8. Berechnung der Ergebnisse

Subtraktion des Waschwertes (Mittelwert) von allen anderen Zählraten.

Bildung des Quotienten vom Mittelwert der Nullwerte c_0 und der Zählraten der Standardlösungen und Plasmaproben c_x

$$= \frac{c_0}{c_x} .$$

Im Nullwert findet sich der höchste Prozentsatz an Radioaktivität in Bezug auf die zugegebene Gesamtradioakti-

^{x)} Liquid Scintillation Spectrometer Model 3375
(Fa. Packard, Frankfurt)

vität, da hier nur markiertes Insulin vorhanden ist und kein unmarkiertes um die Antikörper konkurriert, wie es bei den Standardlösungen und Plasmaproben der Fall ist. Bildung des Mittelwertes jeder einzelnen Dreifachbestimmung.

9. Herstellung der Standardkurve (Abb. 5)

Die Standardinsulinkonzentrationen werden auf der x-Achse eines Koordinatensystems eingetragen, die dazugehörigen Quotienten c_o/c_x auf der y-Achse. Die ermittelten

Punkte sind durch eine Kurve miteinander zu verbinden. An Hand dieser Kurve werden die unbekannten Insulinkonzentrationen abgelesen.

INSULIN - STANDARD - KURVE

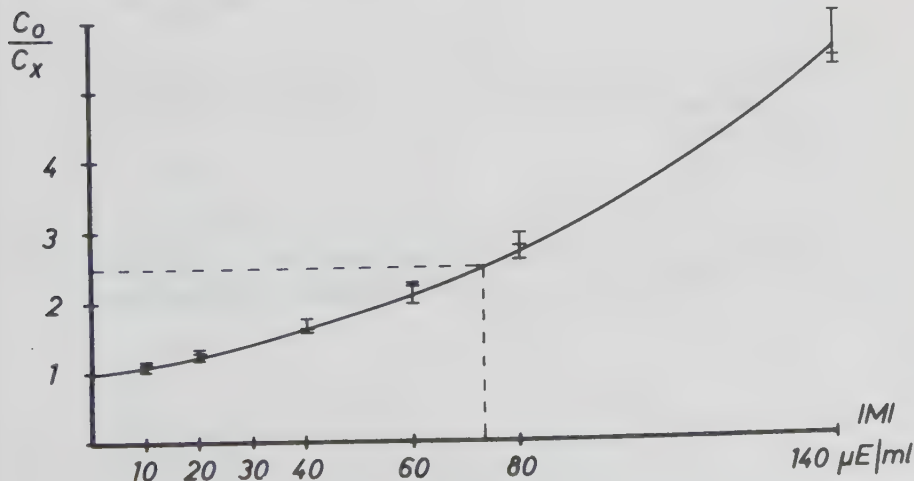


Abb. 5 Insulin-Standardkurve

V. Statistik

Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz
wurden nach den üblichen Formeln berechnet:
(GEBELEIN und HEITE 1951)

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Mittelwert

x_i = Meßwert

n = Anzahl der Messungen

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{n - 1}}$$

Standardabweichung

des Mittelwertes (SEM)

$\bar{x}$ = aufgerundeter
Mittelwert

$$Q = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_2} + \frac{s_2^2}{n_1}}}$$

Vergleich zweier Mittel-
werte

$$Z = 3 + \frac{10}{n_1 + n_2}$$

Wenn $Q > Z$ ist der Unter-
schied signifikant

C. ERGEBNISSE

I. Blutzucker

1. Ergebnisse der Glucosestoffwechselbelastungen

(Einzelheiten s. Tab. 2 u. 3)

a) OGTT₅₀

Die orale Glucosestoffwechselbelastung mit 50 g Traubenzucker fiel in 25,6 % der Fälle pathologisch aus, einige fraglich pathologische Tests mit eingeschlossen (Abb. 6).

b) OGTT₁₀₀

Die orale Glucosestoffwechselbelastung mit 100 g Traubenzucker war in 27,1 % der Fälle pathologisch (Abb. 6).

c) TOLT

Beim intravenösen Tolbutamid-Test fielen 50 % der Untersuchungen pathologisch aus (Abb. 6).

d) IVGTT

Der intravenöse Glucose-Toleranz-Test führte in 63,6 % der Fälle zu pathologischen Ergebnissen, die fraglich pathologischen Tests mit eingeschlossen (Abb. 6).

Glucosestoffwechselbelastungen bei Leberzellverfettung (n = 44)

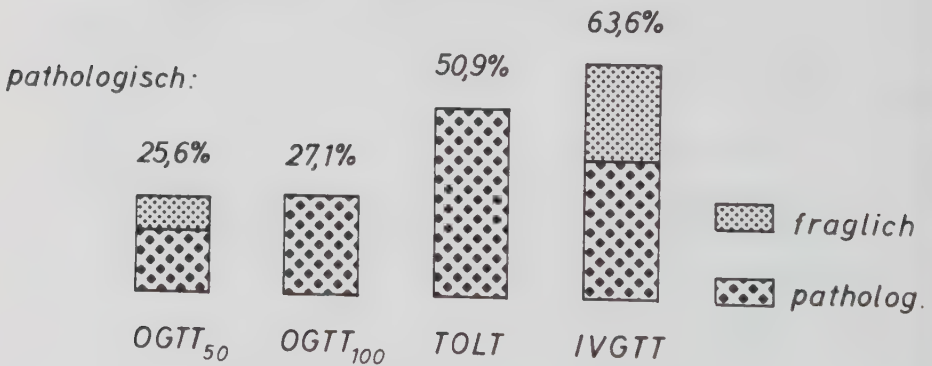


Abb. 6 Pathologische Ergebnisse der einzelnen Tests
in Prozent (n=44)

Tab. 2 Blutzucker- und Serum-Insulinwerte bei den einzelnen Glucose-Toleranz-Tests mit Auswertung (n = 22)

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal- gew.	LZverf. grad	Alk./ Adip.	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)	u.Konzentr. nach Tol- butamid- bzw. Glucosegabe	Auswertung
1	33 m	103	+		TOLT	BZ (mg%)	0	20 30 40 60	
						IMI (μ E/ml)	78	56 42 48 48	
							17,5	33,5 33 31,5 25	$T_3 = -3,35$ norm.
					IVGTT	BZ	15	25 35 45 55	
							116	96 80 76 62	$K = 1,55$ norm
						IMI	46	38,5 37,5 31,5 29	
							0	60 120 180	
					OGTT ₅₀	BZ	60	106 74 58 36	norm.
						IMI	29,5	66 48 36	
							0	60 120 180	
2	39 m	133	+++	Alk./ Adip.	OGTT ₁₀₀	BZ	68	84 82 50	norm.
						IMI	37,5	124 106,5 41	
							0	20 30 40 60	
					TOLT	BZ	80	64 62 60 62	$T_3 = -1,95$ norm.
						IMI	30	84 59,5 52,5 36	
							15	25 35 45 55	
					IVGTT	BZ	148	132 - - -	$K = 1,73$ norm.
						IMI	60,5	54 52 45	
							0	60 120 180	
					OGTT ₅₀	BZ	72	90 60 65	norm.
						IMI	17,5	50 32 32,5	
							0	60 120 180	
					OGTT ₁₀₀	BZ	80	120 112 68	norm.
						IMI	20,5	110 99,5 42,5	

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf. Gew.	Alk. grad	Adip.	TT	Gem. Subst.	Zeit(Min) u. butamid- bzw. Glucosegabe	Konzentr. nach Tol-	Auswertung
3	34 w	117	+	Adip.	TOLT	BZ(mg%) IMI(μ E/ml)	0 20 30 40 60 52 46 48 12,5 25 24 20	60 40 48 17,5	$T_3 = -1,95$ norm.
					IVGTT	BZ IMI	15 25 35 45 152 132 120 100 30 30,5 33,5 -	55 88 -	$K = 1,38$ norm.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	0 60 120 64 94 60 50 28 60 42 20	180 20 20	norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	0 60 120 54 98 68 52 - - - -	180 52 -	norm.
4	33 m	99	+	Alk.	TOLT	BZ IMI	0 20 30 40 62 52 40 36 23 24 26 25,5	60 44 24 55	$T_3 = -2,95$ norm.
					IVGTT	BZ IMI	15 25 35 45 146 128 102 88 22 22,5 30,5 31,5	80 31,5	$K = 1,54$ norm.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	0 60 120 86 138 112 84 15 31,5 18,5 7	180 84 7	norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	0 60 120 82 110 78 70 13,5 42 31 30	180 70 30	norm.
5	42 m	151	+	Adip.	TOLT	BZ IMI	0 20 30 40 72 72 - 58 8 38,5 20 11	60 78 8,5	$T_3 = -2,25$ norm.
					IVGTT	BZ IMI	15 25 35 45 174 160 130 118 43,5 28 28 27,5	55 102 25	$K = 1,65$ norm.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	0 60 120 76 120 72 64 14,5 56 18,5 16,5	180 64 16,5	norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	0 60 120 88 156 100 56 22 122 68,5 16,5	180 56 16,5	norm.

Pat.-Nr.	Alt.u. %Ideal-LZverf.-Alk./ Geschl. gew.	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u.Konzentr.nach Tol- butamid- bzw. Glucosegabe	Tol- Auswertung
6	34 m 75 +++ Alk.	TOLT	BZ (mg%)	0 20 30 40 60	$T_3 = -3,0$ norm.
			IMI ($\mu E/ml$)	82 68 50 54 64	
		IVGTT	BZ	15 25 35 45 55	$K = 1,98$ norm.
			IMI	230 190 - 118 114 28	
		OGTT ₅₀	BZ	0 60 120 180	norm.
			IMI	75 118 64 48	
		OGTT ₁₀₀	BZ	47,5 154,5 48,5	norm.
			IMI	0 60 120 180	
		OGTT ₁₀₀	BZ	76 112 104 60	norm.
			IMI	29 147,5 74 27	
7	23 m 120 +++ Alk. Adip.	TOLT	BZ	0 20 30 40 60	$T_3 = -6,85$ norm.
			IMI	107 60 57 54 72	
		IVGTT	BZ	28,5 77 45,5 43	$K = 1,02$ norm.
			IMI	15 25 35 45 55	
		OGTT ₅₀	BZ	184 160 150 130 116	norm.
			IMI	47 44,5 83,5 57 45	
		OGTT ₁₀₀	BZ	0 60 120 180	norm.
			IMI	102 112 96 88	
		OGTT ₁₀₀	BZ	35,5 105,5 54 42	norm.
			IMI	0 60 120 180	
8	30 m 98 ++ Alk.	TOLT	BZ	0 20 30 40 60	$T_3 = -4,45$ norm.
			IMI	80 50 56 76 80	
		IVGTT	BZ	20,5 31 25 34,5 16,5	$K = 2,1$ norm.
			IMI	15 25 35 45 55	
		OGTT ₅₀	BZ	156 124 92 84 82	norm.
			IMI	38,5 92 80 67,5 43,5	
		OGTT ₁₀₀	BZ	0 60 120 180	norm.
			IMI	84 120 80 86	
		OGTT ₁₀₀	BZ	8,5 30 8,5 2	norm.
			IMI	0 60 120 180	

Pat.-Nr. Alt.u. %Ideal-IZverf.- Alk./
Geschl. Gew. Grad Adip.

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf. Gew.	Alk./ grad	Adip.	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u.Konzentr.nach Tol- butamid- bzw. Glucosegabe	Auswertung					
9	38 m	119	++	Adip.	TOLT	BZ (mg%)	0	20	30	40	60	norm.	
					IMI	72	52	52	56	62	$T_3 = -3,5$		
					IVGTT	15	25	35	45	55	9,5		
					BZ	208	164	146	124	96	$K = 1,8$		
					IMI	61	79	56,5	58	37,5	norm.		
					OGTT ₅₀	BZ	0	60	120	180	fragl path.		
					IMI	84	128	124	108	42	fragl path.		
					OGTT ₁₀₀	BZ	0	60	120	180	fragl path.		
					IMI	86	148	136	116	97,5	fragl path.		
					10	57 m	130	+	Alk. Adip.	TOLT	BZ		72
IMI	24,5	47	30	21,5	20								
IVGTT	BZ	15	25	35	45	55							
IMI	150	146	132	122	108	$K = 0,79$	fragl path.						
OGTT ₅₀	BZ	0	60	120	180	norm.							
IMI	15,5	33,5	48,5	36,5									
OGTT ₁₀₀	BZ	0	60	120	180	norm.							
IMI	78	108	92	80									
11	36 m	99	++	Alk.	TOLT	BZ	0	20	30	40	60	$T_3 = -1,5$ path.	
					IMI	62	52	50	52	52	13		
					IVGTT	15	25	35	45	55			
					BZ	150	144	114	108	98	$K = 1,07$		fragl path.
					IMI	23,5	30	30,5	21,5	19			
					OGTT ₅₀	BZ	0	60	120	180	norm.		
					IMI	60	76	58	62				
					OGTT ₁₀₀	BZ	0	60	120	180	norm.		
					IMI	56	108	68	44				
					11	36 m	99	++	Alk.	OGTT ₁₀₀	BZ		17,5

Pat.-Nr. Alt.u. %Ideal-LZverf.-Alk./
Geschl. gew. grad Adip.

TT

Gem.Subst.

Zeit(Min)u.Konzentr.nach Tol-
butamid- bzw. Glucosegabe

Auswertung

12	58 m	92	+	Alk.	TOLT	BZ (mg%) IMI (µE/ml)	0 76 24,5	20 68 32,5	30 56 25	40 52 22,5	60 48 21,5	$T_3 = -0,35$ path.
					IVGTT	BZ IMI	152 22	116 24	116 24	108 27,5	100 21	K = 1,21 fragl.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	86 32	114 62	102 38,5	62 28		norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	68 13	144 75	84 31	46 13		norm.
13	46 m	120	+++	Alk. Adip.	TOLT	BZ IMI	0 70 27	20 68 80	30 62 25	40 64 22	60 66 17	$T_3 = -0,75$ path.
					IVGTT	BZ IMI	15 140 38	25 136 38,5	35 124 24,5	45 116 28,5	55 104 29,5	K = 0,73 path.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	0 56 8	60 132 45,5	120 104 38	180 64 20		norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	0 50 12	60 110 85	120 68 73,5	180 40 14		norm.
14	24 m	129	+++	Alk. Adip.	TOLT	BZ IMI	0 72 22	20 72 29,5	30 74 31	40 70 15,5	60 64 17	$T_3 = +0,85$ path.
					IVGTT	BZ IMI	15 150 8,5	25 144 9,5	35 140 6,5	45 138 8,5	55 128 11,5	K = 0,42 path.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	0 62 2	60 96 11,5	120 64 9	180 44 6		norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	0 48 15,5	60 94 29	120 84 53	180 58 25,5		norm.

Pat.-Nr. Alt.u. %Ideal-LZverf.-Alk./
Geschl. gew. grad Adip.

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf.	Alk./ grad	Adip.	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u.Konzentr.nach Tol- butamid-bzw.Glucosegabe	Auswertung
15	35 m	115	+	Adip.	TOLT	BZ (mg%) IMI (μ E/ml)	0 20 30 40 72 70 66 64 6,5 23,5 18 17	60 60 17 17 T ₃ =+0,15 path.
					IVGTT	BZ IMI	15 25 35 45 144 132 122 108 35 34 37 30	55 106 26 K = 0,79 path.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	0 60 120 180 84 112 76 62 34 48 29,5 15,5	norm. norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	0 60 120 180 76 128 102 74 20,5 53,5 71 32	norm. norm.
16	46 m	134	+++	Adip.	TOLT	BZ IMI	0 20 30 40 68 60 60 60 26 59 35,5 18,5	60 62 17,5 T ₃ =-1,2 path.
					IVGTT	BZ IMI	15 25 35 45 124 116 102 102 102 77,5 69,5 67	55 104 61 K = 0,65 path.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	0 60 120 180 76 104 92 68 19,5 78 48 17,5	norm. norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	0 60 120 180 72 118 100 60 27 54 117 39	norm. norm.
17	30 m	106	++	Alk.	TOLT	BZ IMI	0 20 30 40 80 72 72 72 26,5 88 82,5 64	60 68 19 T ₃ =-0,4 path.
					IVGTT	BZ IMI	15 25 35 45 136 128 120 114 92,5 70 66 82	55 108 75 K = 0,58 path.
					OGTT ₅₀	BZ IMI	0 60 120 180 76 136 72 68 20,5 125 76 47,5	norm. norm.
					OGTT ₁₀₀	BZ IMI	0 60 120 180 80 130 102 60 27 118,5 129 61,50	norm. norm.

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf. grad	Alk. Adip.	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u. butamid- bzw. Glucosegabe	Konzentr.nach Tol-	Auswertung			
21	62 m	96	+++	Alk.	TOLT	BZ (mg%)	0	20	30	40	60
					IMI	112	98	88	80	68	
					IMI(µE/mg)	47,5	77,5	51	48	45	
					IVGTT	BZ	15	25	35	45	55
					IMI	210	212	200	190	-	
					IMI	22,5	19,5	22,5	25,5	25	
					OGTT ₅₀	BZ	0	60	120	180	
					IMI	106	218	130	70		
					IMI	81,5	193	185	63		
					OGTT ₁₀₀	BZ	0	60	120	180	
IMI	106	250	144	72							
IMI	81,5	193	185	63							
22	42 m	121	++	Adip.	TOLT	BZ	0	20	30	40	60
					IMI	72	46	61	53	42	
					IMI	21,5	25,5	57	38	34	
					IVGTT	BZ	15	25	35	45	55
					IMI	184	184	150	148	84	
					IMI	41,5	51,5	60	51	41	
					OGTT ₅₀	BZ	0	60	120	180	
					IMI	88	176	148	84		
					IMI	17,5	80	65	35,5		
					OGTT ₁₀₀	BZ	0	60	120	180	
IMI	88	236	204	78							
IMI	20,5	41	127,5	40							

Abkürzungen für Tabellen 2 und 3:

Alt.	= Alter	Alk.	= Alkohol
Geschl.m/w	= Geschlecht, männlich/weiblich	Adip.	= Adipositas
Idealgew.	= Idealgewicht	TT	= Toleranz-Test
LZverf.-grad	= Leberzellverfettungsgrad	Gem. Subst.	= Gemessene Substanz
+	= geringgradig	Konzentr.	= Konzentration
++	= mittelgradig	norm.	= normal
+++	= hochgradig	path.	= pathologisch
		fragl.path.	= fraglich pathologisch = Grenzwert

Tab. 3 Blutzuckerwerte bei den einzelnen Glucose-Toleranz-Tests mit Auswertung (n=22)

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf. gew.	Alk./Adip. grad	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u. Konzentration nach Tol- Auswertung butamid- bzw. Glucosegabe	
23	60 w	135	+++	TOLT	BZ(mg%)	0 20 30 40 60	T ₃ =+0,15 path.
				IVGTT		66 60 56 54 48	
					BZ	15 25 35 45 55	
						130 128 112 110 100	K = 0,63 path.
				OGTT ₅₀	BZ	0 60 120 180	norm.
24	36 m	137	+++	OGTT ₁₀₀	BZ	56 108 104 88	fragl. path.
				TOLT	BZ	0 20 30 40 60	T ₃ =-1,8 norm.
				IVGTT		84 68 60 60 60	
					BZ	15 25 35 45 55	
						172 152 136 124 120	K = 1,2 fragl. path.
25	66 m	96	+	OGTT ₅₀	BZ	0 60 120 180	norm.
				OGTT ₁₀₀	BZ	86 130 90 68	
				TOLT	BZ	0 60 120 180	norm.
				IVGTT		80 116 100 92	
					BZ	0 20 30 40 60	T ₃ =+0,2 path.
26	70 w	117	+++	Adip.		96 96 45 112	
					BZ	15 25 35 45 55	K = 0,33 path.
				OGTT ₅₀	BZ	136 132 130 126 180	fragl. path.
				OGTT ₁₀₀	BZ	0 60 120 180	path.
				TOLT	BZ	0 60 120 180	path.
26	70 w	117	+++	Adip.		88 176 164 92	
					BZ	0 20 30 40 60	T ₃ =-0,7 path.
				IVGTT		94 78 70 70 60	
					BZ	15 25 35 45 55	K = 0,82 path.
				OGTT ₅₀	BZ	248 228 200 188 172	path.
26	70 w	117	+++	OGTT ₁₀₀	BZ	0 60 120 180	path.
						124 236 196 90	
26	70 w	117	+++	Adip.		0 60 120 180	path.
					BZ	112 200 240 158	

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf. gew.	Alk.- grad	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u. butamid- bzw. Glucosegabe	Konzentr. nach Tol- Auswertung
27	48 w	139	+	TOLT	BZ(mg%)	0 20 30 40 60	T ₃ = -2,65 norm.
				IVGTT		62 50 46 44 50	
					BZ	15 25 35 45 55	K = 1,1 fragl.
				OGTT ₅₀		140 112 112 100 90	path.
				OGTT ₁₀₀	BZ	0 60 120 180 62 100 64 58	norm.
28	58 w	117	++	TOLT	BZ	0 60 120 180 70 106 76 58	norm.
				IVGTT			
				OGTT ₅₀	BZ	0 60 120 180 76 128 98 50	norm.
				TOLT	BZ	0 20 30 40 60	T ₃ = -2,0 norm.
				IVGTT		74 54 48 47 44	
29	31 w	112	+	IVGTT	BZ	15 25 35 45 55	K = 1,47 norm.
				OGTT ₅₀	BZ	130 116 100 84 70	
				TOLT	BZ	0 60 120 180 76 128 98 50	norm.
				IVGTT		64 52 48 46 44	T ₃ = -1,3 path.
				OGTT ₅₀	BZ	15 25 35 45 55	K = 1,03 fragl. path.
30	24 m	107	+++	OGTT ₅₀	BZ	150 148 136 120 180	norm.
				TOLT	BZ	0 60 120 180 64 104 108 70	
				IVGTT	BZ	0 20 30 40 60	T ₃ = -1,8 norm.
				OGTT ₅₀	BZ	84 68 60 60 55	K = 1,32 norm.
				TOLT	BZ	15 25 35 45 55	norm.
31	23 m	121	+++	OGTT ₅₀	BZ	156 138 116 104 92	norm.
				TOLT	BZ	0 60 120 180 80 127 96 72	
				IVGTT	BZ	0 20 30 40 60	T ₃ = -1,37 path.
				OGTT ₅₀	BZ	72 68 64 64 56	K = 1,08 fragl. path.
				TOLT	BZ	15 25 35 45 55	norm.

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf.-Alk./ gew.	grad	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u. butamid- bzw.	Konzentr.nach Tol- Glucosegabe	Auswertung
32	22 m	114	+++	Adip.	TOLT	0	20 30 40 60	T ₃ = -3,35 norm.
					BZ(mg%)	80	66 48 48 56	
					IVGTT	15	25 35 45 44	K = 1,17 fragl.
					BZ	160	140 128 120 100	path.
					OGTT ₅₀	0	60 120 180 64	norm.
					BZ	76	96 78 64	
33	38 m	98	++	Alk.	TOLT	0	20 30 40 60	T ₃ = -4,75 norm.
					BZ	100	60 54 80 78	
					IVGTT	15	25 35 45 55	K = 1,73 norm.
					BZ	204	184 134 112 104	
					OGTT ₅₀	0	60 120 180	norm.
					BZ	40	48 46 -	
34	39 w	119	+		TOLT	0	20 30 40 60	T ₃ = -1,8 norm.
					BZ	90	70 70 70 68	
					IVGTT	15	25 35 45 55	K = 1,33 norm.
					BZ	192	160 142 134 122	
					OGTT ₅₀	0	60 120 180	norm.
					BZ	76	154 112 84	
35	58 w	125	+	Alk.	TOLT	0	20 30 40 60	T ₃ = -2,05 norm.
					BZ	142	118 84 80 80	
					IVGTT	15	25 35 45 55	K = 1,38 norm.
					BZ	356	308 242 226 206	
					OGTT ₅₀	0	60 120 180	path.
					BZ	98	282 118 68	
36	50 w	109	+++		TOLT	0	20 30 40 60	T ₃ = -1,85 norm.
					BZ	66	56 50 44 48	
					IVGTT	15	25 35 45 55	K = 0,77 path.
					BZ	186	158 146 136 136	fragl.
					OGTT ₅₀	0	60 120 180	path.
					BZ	68	144 124 84	

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf. Gew.	Alk./ Adip.	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u. butamid- bzw. Glucosegabe	Konzentr.nach Tol- Auswertung
37	47 w	111	+	TOLT	BZ (mg%)	0 20 30 40 60	$T_3 = +0,0$ path.
				IVGTT	BZ	92 89 76 69 66	$T_3 = +0,0$ path.
				OGTT ⁵⁰	BZ	15 25 35 45 55 302 276 243 233 194	$K = 1,6$ norm. fragl. path.
38	40 w	131	+	TOLT	BZ	0 20 30 40 60	$T_3 = -4,1$ norm.
				IVGTT	BZ	124 80 64 54 58	$T_3 = -4,1$ norm.
				OGTT ⁵⁰	BZ	15 25 35 45 55 200 180 100 92	$K = 1,92$ norm.
39	58 w	115	+	TOLT	BZ	0 60 120 180 88	norm.
				IVGTT	BZ	60 20 30 40 60	$T_3 = -4,0$ norm.
				OGTT ⁵⁰	BZ	74 48 44 40 44	$T_3 = -4,0$ norm.
40	33 m	118	+++	TOLT	BZ	15 25 35 45 55 206 198 184 156 144	$K = 0,88$ norm.
				IVGTT	BZ	0 60 120 180 180	fragl. path.
				OGTT ⁵⁰	BZ	76 160 52 42 60	$T_3 = -0,95$ path.
41	36 m	59	+	TOLT	BZ	0 20 30 40 60	$T_3 = -0,3$ path.
				IVGTT	BZ	84 76 68 68 68	$T_3 = -0,3$ path.
				OGTT ⁵⁰	BZ	15 25 35 45 55 140 136 108 96 88	$K = 1,15$ fragl. path.
41	36 m	59	+	TOLT	BZ	0 60 120 180 80	fragl. path.
				IVGTT	BZ	80 176 68 80 60	$T_3 = -0,3$ path.
				OGTT ⁵⁰	BZ	0 20 30 40 60	$T_3 = -0,3$ path.
41	36 m	59	+	TOLT	BZ	72 64 56 52 48	$T_3 = -0,3$ path.
				IVGTT	BZ	15 25 35 45 55	$K = 0,81$ path.
				OGTT ⁵⁰	BZ	188 172 160 144 136	$K = 0,81$ path.
41	36 m	59	+	TOLT	BZ	0 60 120 180 68	fragl. path.
				IVGTT	BZ	0 20 30 40 60	$T_3 = -0,3$ path.
				OGTT ⁵⁰	BZ	72 64 56 52 48	$T_3 = -0,3$ path.

Pat.-Nr.	Alt.u. Geschl.	%Ideal-LZverf.-Alk./ grad	Adip.	TT	Gem.Subst.	Zeit(Min)u.Konzentr.nach Tol- butamid- bzw. Glucosegabe	Tol- Auswertung
42	48 m	139	+	TOLT		0 20 30 40 60	$T_3 = -2,65$ norm.
				IVGTT	BZ (mg%)	62 50 46 44 50	$T_3 = -2,65$ norm.
				OGTT ₅₀	BZ	15 25 35 45 55 140 112 100 90	$K = 1,1$ fragl. path.
43	63 w	99	+	OGTT ₅₀	BZ	0 60 120 180	norm.
				TOLT		62 100 64 58	
				IVGTT	BZ	0 20 30 40 60	$T_3 = -1,55$ norm.
44	58 w	102	+	IVGTT	BZ	72 56 48 42 40	$T_3 = -1,55$ norm.
				OGTT ₅₀	BZ	15 25 35 45 55 192 172 160 140 124	$K = 1,03$ fragl. path.
				TOLT		0 60 120 180	norm.
44	58 w	102	+	OGTT ₅₀	BZ	0 50 96 66 52	norm.
				TOLT		0 20 30 40 60	$T_3 = -1,1$ path.
				IVGTT	BZ	92 82 74 70 70	$T_3 = -1,1$ path.
				OGTT ₅₀	BZ	15 25 35 45 55 130 115 203 170 100	$K = 0,9$ path.
				TOLT		0 60 120 180	path.
				IVGTT	BZ	98 200 120 86	

2. IVGTT und TOLT in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung

Abb. 7 zeigt die K-Werte der intravenösen Glucosebelastung und die T_3 -Werte des Tolbutamid-Tests in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung.

Bei Patienten mit hochgradiger Leberzellverfettung ($n = 15$) fielen 75 % der Tests pathologisch aus. Dieses Ergebnis konnte statistisch gesichert werden.

Bei mittelgradiger Leberzellverfettung fanden wir in 50 % pathologische Testergebnisse und bei geringgradiger Leberzellverfettung lag die Zahl der pathologischen Tests bei 53,8 %.

3. IVGTT und TOLT in Abhängigkeit von der Ätiologie der Leberzellverfettung

Abb. 8 zeigt die K-Werte der intravenösen Glucosebelastung und die T_3 -Werte des Tolbutamid-Tests bei verschiedenen Ursachen der Leberzellverfettung.

Der Prozentsatz der pathologischen K- und T_3 -Werte bleibt nahezu gleich, ob es sich um adipöse Fettleberpatienten, um solche mit vermehrtem Alkoholkonsum und gleichzeitigem Übergewicht oder um Alkoholiker handelt und beträgt jeweils ungefähr 69 %. Unterschiede sind statistisch nicht zu sichern.

IVGTT und TOLT in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung

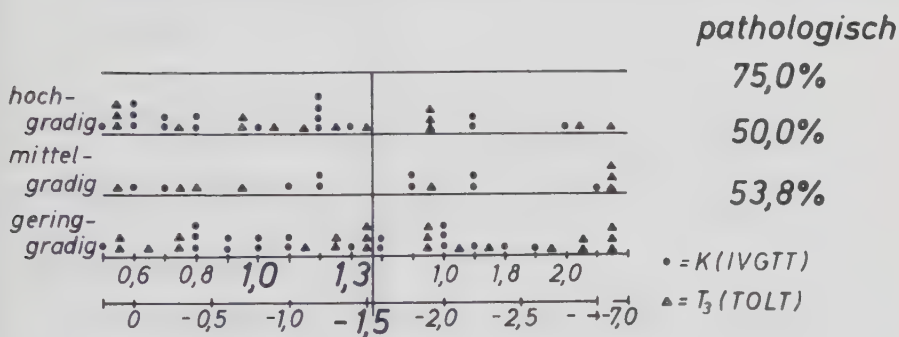


Abb. 7 K-Werte der intravenösen Glucosebelastung und T₃-Werte des Tolbutamid-Tests in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung (hochgradig n=15, mittelgradig n=9, geringgradig n =20)

IVGTT und TOLT bei Pat. mit Leberzellverfettung

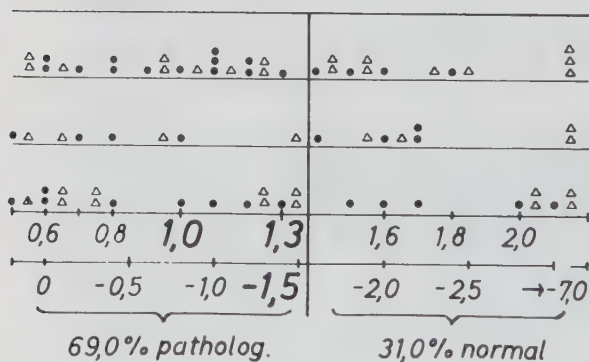
und



Adipositas

Adipos.+Alkohol

Alkoholabusus



• = K (IVGTT)

▲ = T₃ (TOLT)

Abb. 8 K-Werte der intravenösen Glucosebelastung und T₃-Werte des Tolbutamid-Tests in Abhängigkeit von der Ätiologie der Leberzellverfettung (Adipositas n=18, Adipositas und Alkoholabusus n=8, Alkoholabusus n=13).

II. Serum-Insulin

1. Serum-Insulin im OGTT₅₀ (Einzelwerte s. Tab. 2)

a) bei Patienten mit normalen KH-Toleranztests

Die Mittelwerte plus Standardabweichungen der Serum-Insulinkonzentrationen während der oralen Glucosebelastung mit 50 g Traubenzucker bei Patienten mit normalen Belastungstests (=alle vier durchgeführten Toleranztests normal) sind in Tab. 4 aufgeführt. Graphische Darstellung s. Abb. 9.

Die Insulinkonzentrationen stiegen in der ersten Stunde nach Glucosegabe von $24,5 \pm 13,0 \mu\text{E/ml}$ nüchtern auf $69,2 \pm 41,7 \mu\text{E/ml}$ an. In der zweiten Stunde fiel der Insulinspiegel wieder ab auf $33,7 \pm 17,0 \mu\text{E/ml}$, und nach drei Stunden war er mit $25,5 \pm 16,8 \mu\text{E/ml}$ wieder im Bereich des Nüchternwertes.

b) bei Patienten mit pathologischen KH-Toleranztests

Die Serum-Insulinwerte im OGTT₅₀ bei Patienten mit pathologischen Belastungstests (= mindestens zwei der vier durchgeführten Toleranztests pathologisch) sind zu ersehen aus Tab. 4 und Abb. 9.

Die Insulinkonzentration stieg hier in der ersten Stunde von $21,2 \pm 9,4 \mu\text{E/ml}$ nüchtern auf $68,3 \pm 33,0 \mu\text{E/ml}$ an, um über den 2-Stunden-Wert von $45,9 \pm 18,7 \mu\text{E/ml}$ auf $29,7 \pm 15,8 \mu\text{E/ml}$ nach 3 Stunden abzufallen.

c) bei Patienten mit Alkoholabusus

Bei den Patienten mit Alkoholabusus verhielten sich

Zeit (Std)	Serum-Insulin (μ E/ml)	
	normale TTs	patholog. TTs
0	24,5 $\pm$ 13,0	21,2 $\pm$ 9,4
1	69,2 $\pm$ 41,7	68,3 $\pm$ 33,0
2	33,7 $\pm$ 17,0	45,9 $\pm$ 18,7
3	25,5 $\pm$ 16,8	29,7 $\pm$ 15,8

Tab. 4 Serum-Insulin im OGTT₅₀ bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus. Mittelwert $\pm$ SEM.

Zeit (Std)	Serum-Insulin (μ E/ml)		
	Alkohol	Alkohol u. Übergewicht	Übergewicht
0	24,2 $\pm$ 11,5	17,6 $\pm$ 12,2	21,1 $\pm$ 8,2
1	76,4 $\pm$ 47,8	54,8 $\pm$ 34,1	67,6 $\pm$ 14,8
2	40,0 $\pm$ 23,4	39,9 $\pm$ 39,9	41,3 $\pm$ 16,0
3	27,2 $\pm$ 21,4	28,6 $\pm$ 13,3	24,5 $\pm$ 11,3

Tab. 5 Serum-Insulin im OGTT₅₀ bei Patienten mit Alkoholabusus, mit Alkoholabusus und Übergewicht bzw. mit Übergewicht. Mittelwert $\pm$ SEM.

ORALER GLUCOSE-TOLERANZ-TEST bei Pat.

mit normaler KH-Toleranz mit latentem Diab. mell.

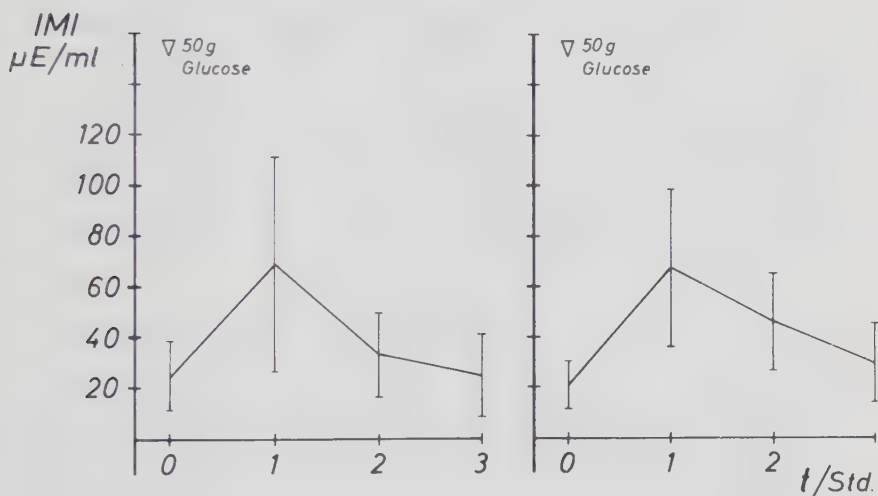


Abb. 9 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus. Mittelwert $\pm$ SEM

OGTT bei Pat. mit Leberzellverfettung und

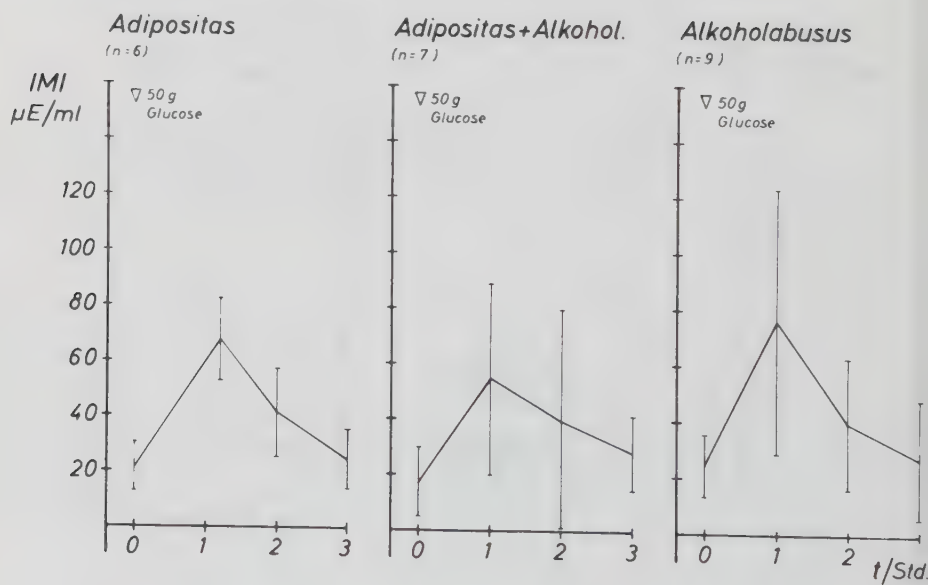


Abb. 10 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose bei Patienten mit Alkoholabusus, mit Alkoholabusus und Übergewicht bzw. mit Übergewicht. Mittelwert $\pm$ SEM

die Serum-Insulinwerte bei OGTT₅₀, wie in Tab. 5 und Abb. 10 dargestellt, folgendermaßen:

Der Anstieg des Serum-Insulins erfolgte in der ersten Stunde nach Glucosegabe von $24,2 \pm 11,5 \mu\text{E/ml}$ nüchtern auf $76,4 \pm 47,8 \mu\text{E/ml}$ und fiel dann wieder ab über $40,0 \pm 23,4 \mu\text{E/ml}$ nach 2 Stunden auf $27,2 \pm 21,4 \mu\text{E/ml}$ nach 3 Stunden.

d) bei Patienten mit Alkoholabusus und Übergewicht

Bei den Patienten mit Alkoholabusus und gleichzeitigem Übergewicht stieg das Serum-Insulin von $17,6 \pm 12,2 \mu\text{E/ml}$ nüchtern auf $54,8 \pm 34,1 \mu\text{E/ml}$ nach 1 Stunde an und fiel über den 2-Stunden-Wert von $39,9 \pm 39,9 \mu\text{E/ml}$ zu Ende des Tests auf $28,6 \pm 13,3 \mu\text{E/ml}$ ab (s. Tab. 5 und Abb. 10).

e) bei Patienten mit Übergewicht

Bei den übergewichtigen Patienten stieg das Serum-Insulin von $21,1 \pm 8,2 \mu\text{E/ml}$ nüchtern auf den 1-Stunden-Wert von $67,6 \pm 14,8 \mu\text{E/ml}$ an, um über $41,3 \pm 16,0 \mu\text{E/ml}$ (2-Stunden-Wert) auf $24,5 \pm 11,3 \mu\text{E/ml}$ nach 3 Stunden abzufallen (s. Tab. 5 und Abb. 10).

2. Serum-Insulin im OGTT₁₀₀
(Einzelwerte s. Tab. 2)

a) bei Patienten mit normalen KH-Toleranztests

Die Serum-Insulinwerte während der oralen Glucosestoffwechselbelastung mit 100 g Traubenzucker bei Patienten mit normalen Belastungstests sind zu ersehen aus Tab. 6. Graphische Darstellung s. Abb. 11.

Zeit (min)	Serum-Insulin (μ E/ml)	
	normale TTs	patholog. TTs
0	18,3 $\pm$ 9,1	22,7 $\pm$ 10,0
20	41,3 $\pm$ 24,0	49,4 $\pm$ 21,9
30	31,6 $\pm$ 14,4	37,6 $\pm$ 19,0
40	29,8 $\pm$ 14,7	31,0 $\pm$ 17,6
60	22,5 $\pm$ 12,2	25,9 $\pm$ 3,5

Tab. 8 Serum-Insulin im TOLT bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus. Mittelwert $\pm$ SEM.

Zeit (min)	Serum-Insulin (μ E/ml)	
	normale TTs	patholog. TTs
15	42,0 $\pm$ 11,9	43,3 $\pm$ 27,0
25	44,8 $\pm$ 21,9	42,9 $\pm$ 22,7
35	49,0 $\pm$ 21,9	39,6 $\pm$ 19,2
45	42,9 $\pm$ 14,6	39,8 $\pm$ 20,5
55	34,0 $\pm$ 9,0	35,3 $\pm$ 17,8

Tab. 9 Serum-Insulin im IVGTT bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus. Mittelwert $\pm$ SEM.

ORALER GLUCOSE-TOLERANZ-TEST bei Pat.

mit normaler KH-Toleranz mit latentem Diab. mell.

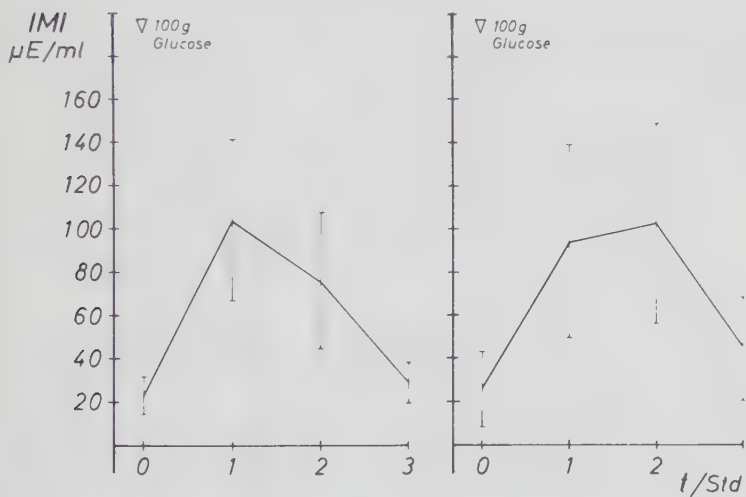


Abb. 11 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus. Mittelwert $\pm$ SEM

OGTT bei Pat. mit Leberzellverfettung und

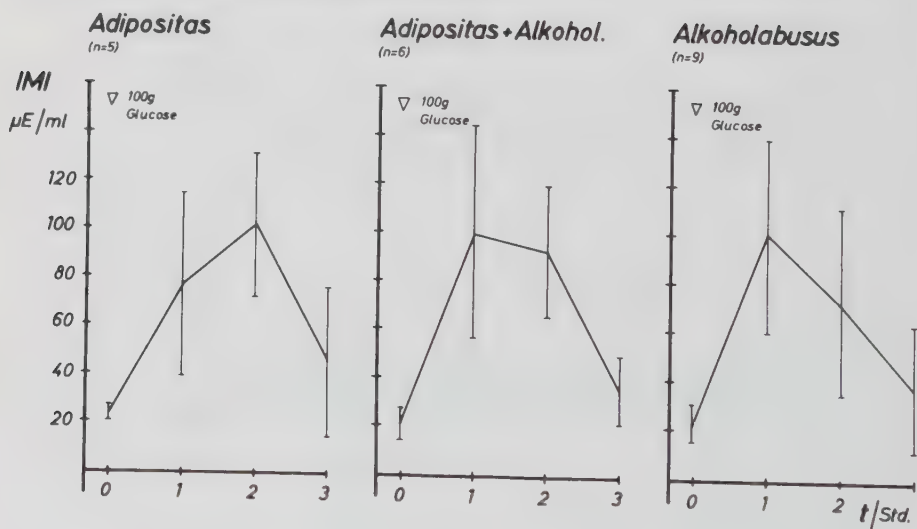


Abb. 12 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-
- Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit
Alkoholabusus, mit Alkoholabusus und Über-
gewicht bzw. mit Übergewicht. Mittelwert $\pm$ SEM

Das Serum-Insulin stieg von $23,0 \pm 8,2 \mu\text{E/ml}$ nüchtern auf $104,1 \pm 38,2 \mu\text{E/ml}$ nach 1 Stunde an, fiel dann wieder ab auf $75,8 \pm 31,2 \mu\text{E/ml}$ nach 2 Stunden und erreichte nach 3 Stunden den Wert $28,8 \pm 10,7 \mu\text{E/ml}$.

b) bei Patienten mit pathologischen KH-Toleranztests

Bei denjenigen Patienten, bei denen mindestens zwei der Toleranztests pathologisch ausfielen, verhielt sich das Serum-Insulin folgendermaßen (s. Tab. 6 und Abb. 11):

Die Insulinkonzentration stieg hier in der ersten Stunde nach Glucosegabe von $26,3 \pm 17,6 \mu\text{E/ml}$ nüchtern auf $94,4 \pm 45,6 \mu\text{E/ml}$ an, weiter auf $103,0 \pm 46,9 \mu\text{E/ml}$ nach 2 Stunden und fiel in der dritten Stunde erst wieder ab auf $45,5 \pm 14,9 \mu\text{E/ml}$.

c) bei Patienten mit Alkoholabusus

Bei den Patienten mit Alkoholabusus stieg der Serum-Insulinwert von $26,5 \pm 21,5 \mu\text{E/ml}$ auf $101,9 \pm 46,2 \mu\text{E/ml}$ nach der ersten Stunde an und fiel dann wieder ab über den 2-Stunden-Wert von $73,5 \pm 48,8 \mu\text{E/ml}$ auf $37,3 \pm 26,5 \mu\text{E/ml}$ nach 3 Stunden (s. Tab. 7 und Abb. 12)

d) bei Patienten mit Alkoholabusus und Übergewicht

Die übergewichtigen Alkoholiker zeigten während des OGTT₁₀₀ folgende Serum-Insulinwerte (s. Tab. 7 u. Abb. 12): Anstieg nach 1 Stunde vom Nüchternwert $19,9 \pm 7,5 \mu\text{E/ml}$ auf $100,3 \pm 43,9 \mu\text{E/ml}$, danach leichter Abfall auf $92,3 \pm 27,3 \mu\text{E/ml}$ nach 2 Stunden und zu Ende des Tests weiterer Abfall auf $34,9 \pm 14,2 \mu\text{E/ml}$.

e) bei Patienten mit Übergewicht

Das Serum-Insulin während des OGTT₁₀₀ stieg bei den übergewichtigen Patienten von $22,9 \pm 2,8 \mu\text{E/ml}$ nüchtern auf $77,0 \pm 38,1 \mu\text{E/ml}$ nach der ersten Stunde an. Dann erfolgte ein weiterer Anstieg auf $101,5 \pm 29,2 \mu\text{E/ml}$ in der zweiten Stunde und der Abfall auf $45,0 \pm 30,8 \mu\text{E/ml}$ in der dritten Stunden nach Glucosegabe (s. Tab. 7 und Abb. 12).

3. Serum-Insulin im TOLT
(Einzelwerte s. Tab. 2)

a) bei Patienten mit normalen KH-Toleranztests

Mittelwerte der Serum-Insulinkonzentrationen während des i.v. Tolbutamid-Tests bei Patienten mit normalen Glucosestoffwechselbelastungstests (s. Tab. 8 und Abb. 13).

Bei einem Nüchternwert von $18,3 \pm 9,1 \mu\text{E/ml}$ befand sich der Serum-Insulinspiegel 20 Minuten nach Tolbutamidgabe bei $41,3 \pm 24,0 \mu\text{E/ml}$ und fiel dann über $31,6 \pm 14,4 \mu\text{E/ml}$ nach 30 Minuten und $29,8 \pm 14,7 \mu\text{E/ml}$ nach 40 Minuten wieder ab auf $22,5 \pm 12,2 \mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten.

b) bei Patienten mit pathologischen KH-Toleranztests

Die Patienten mit pathologischen Belastungstests zeigten im TOLT folgende Serum-Insulinkonzentrationen:
(s. Tab. 8 und Abb. 13).

Bei einem Nüchternwert von $22,7 \pm 10,0 \mu\text{E/ml}$ befand sich der Serum-Insulinspiegel nach 20 Minuten bei $49,4 \pm 21,9 \mu\text{E/ml}$. Dann fiel er über $37,6 \pm 19,0 \mu\text{E/ml}$ nach 30 Minuten und $31,0 \pm 17,6 \mu\text{E/ml}$ nach 40 Minuten auf den Wert $25,9 \pm 3,5 \mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten ab.

Zeit (Std)	Serum-Insulin (μ E/ml)	
	normale TTs	patholog. TTs
0	23,0 $\pm$ 8,2	26,3 $\pm$ 17,6
1	104,1 $\pm$ 38,2	94,4 $\pm$ 45,6
2	75,8 $\pm$ 31,2	103,0 $\pm$ 46,9
3	28,8 $\pm$ 10,7	45,5 $\pm$ 24,9

Tab. 6 Serum-Insulin im OGTT₁₀₀ bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus. Mittel $\pm$ SEM.

Zeit (Std)	Serum-Insulin (μ E/ml)		
	Alkohol	Alkohol u. Übergewicht	Übergewicht
0	26,5 $\pm$ 21,5	19,9 $\pm$ 7,5	22,9 $\pm$ 2,8
1	101,9 $\pm$ 46,2	100,3 $\pm$ 43,9	77,0 $\pm$ 38,1
2	73,5 $\pm$ 48,8	92,3 $\pm$ 27,3	101,5 $\pm$ 29,2
3	37,3 $\pm$ 26,5	34,9 $\pm$ 14,2	45,0 $\pm$ 30,8

Tab. 7 Serum-Insulin im OGTT₁₀₀ bei Patienten mit Alkoholabusus, mit Alkoholabusus und Übergewicht bzw. mit Übergewicht. Mittelwert $\pm$ SEM.

TOLBUTAMID-TEST bei Pat.

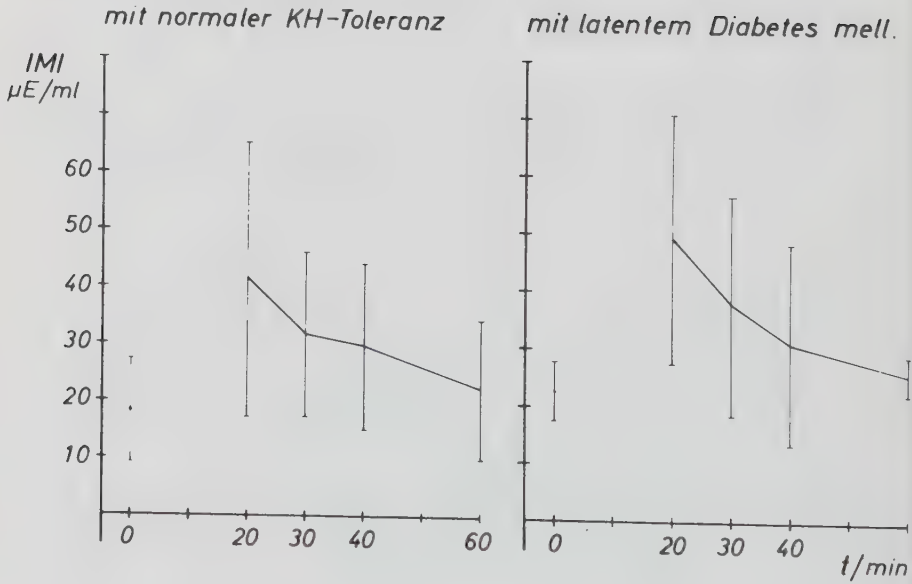


Abb. 13 Serum-Insulin im Tolbutamid-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus. Mittelwert $\pm$ SEM

INTRAVENÖSER GLUCOSE-TOLERANZ-TEST bei Pat.

mit normaler KH-Toleranz

mit latentem Diab. mell.

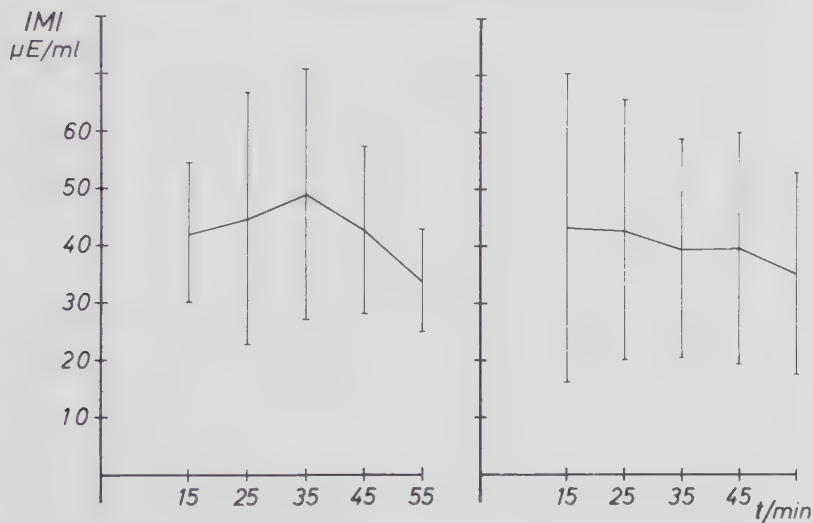


Abb. 14 Serum-Insulin im intravenösen Glucose-Toleranz-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus. Mittelwert $\pm$ SEM

4. Serum-Insulin im IVGTT
(Einzelwerte s. Tab. 2)

a) bei Patienten mit normalen KH-Toleranztests

Beim intravenösen Glucose-Toleranztest zeigten die Patienten mit normalen Belastungstests Serum-Insulinwerte wie folgt (s. Tab. 9 und Abb. 14):

15 Minuten nach Glucosegabe betrug der Serum-Insulinspiegel $42,0 \pm 11,9 \mu\text{E/ml}$. Dann stieg er nochmal leicht an auf $44,8 \pm 21,9 \mu\text{E/ml}$ (25 Min.) und weiter auf $49,0 \pm 21,9 \mu\text{E/ml}$ (35 Min.), um dann wieder etwas abzufallen auf $42,9 \pm 14,6 \mu\text{E/ml}$ (45 Min.) und auf $34,0 \pm 9,0 \mu\text{E/ml}$ bei 55 Min.

b) bei Patienten mit pathologischen KH-Toleranztests

Bei den Patienten, bei denen mindestens zwei der Belastungstests pathologisch waren, fanden wir während des IVGTT folgende Serum-Insulinwerte (s. Tab. 9 und Abb. 14):

15 Minuten nach Glucosegabe betrug der Serum-Insulinwert $43,3 \pm 27,0 \mu\text{E/ml}$. Dann fiel er über $42,9 \pm 22,7 \mu\text{E/ml}$ bei 25 Minuten, über $39,6 \pm 19,2 \mu\text{E/ml}$ bei 35 Minuten und über $39,8 \pm 20,5 \mu\text{E/ml}$ bei 45 Minuten langsam ab auf $35,3 \pm 17,8 \mu\text{E/ml}$ bei 55 Minuten.

D. DISKUSSION

I. Kohlenhydrattoleranz bei Patienten mit Leberzellverfettung

a) Blutglucosespiegel unter oraler und intravenöser Glucosebelastung

Zur Prüfung der Glucose-Toleranz stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Es handelt sich dabei um die oralen Glucosebelastungen mit 50 bzw. 100 g verabreichter Glucosedosis, den intravenösen Glucose-Toleranz-Test und den intravenösen Tolbutamid-Test.

Bei Patienten mit Leberzellverfettung fanden sich unter Belastung mit 50 g Glucose in 25,6 % der Fälle ein pathologisches Ergebnis. Belastete man mit 100 g Traubenzucker, nahm die Zahl der pathologischen Ausfälle nur unwesentlich zu (27,1 %). Im Tolbutamid-Test in der T_3 -Auswertung nach LANGE und KNICK fielen 50,9 % der Untersuchungen pathologisch aus und im intravenösen Glucose-Belastungstest 63,6 %.

Bei diesen Patienten muß also eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne eines latenten Diabetes mellitus angenommen werden. Wie die verschiedenen Prozentzahlen zeigen, scheint die Aussagekraft der oralen Belastungstests bei der Erfassung einer Anomalie des Glucosestoffwechsels gegenüber den intravenösen Toleranz-Tests geringer zu sein. Es ist möglich, daß eine beginnende Glucose-Toleranz-Störung mittels der intravenösen Toleranz-Tests mit größerer Feinheit nachgewiesen werden kann (SCHILLING 1965, KRUSE-JARRES 1971). Unsere bei Patienten mit Leberzellverfettung vorgenommenen Untersuchungen sprechen für diese Aussage.

Die Häufigkeit von Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel unserer Patienten mit Fettleber (50,9 bzw. 63,6 %) beträgt etwa das 5-fache der allgemeinen Morbidität an latentem Diabetes mellitus, die man mit 10 bis 15 % annimmt (BRAUN-

STEINER 1965). Vergleichsweise fanden KNICK u.a. 1965 mittels Tolbutamid-Test bei 55,2 % ihrer Fettleberpatienten einen latenten Diabetes mellitus. BAIER u.a. (1964) sahen Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel bei 43,6 % ihrer Steatosefälle. Somit kann man also der Fettleber große Bedeutung zumessen als Symptom einer latenten diabetischen Stoffwechsellage, worauf KALK 1959 als erster hingewiesen hat.

b) Abhängigkeit der KH-Toleranz vom Grad der Leberzellverfettung

Die meisten latenten Diabetiker unserer Untersuchungsreihe fanden sich unter denjenigen Patienten, die an einer hochgradigen Fettleber litten. Dreiviertel dieser Patienten zeigten pathologische Belastungstests. Bei den Patienten mit mittel- bzw. geringgradiger Leberzellverfettung fanden sich nur jeweils zur Hälfte Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Daß eine Korrelation zwischen dem bei der histologischen Untersuchung erfaßbaren Verfettungsgrad der Leber und den T_3 -Werten im Tolbutamid-Test besteht, haben andere Autoren ebenfalls beschrieben (FUCHS 1971, LANGE 1965, KNICK 1965, ROTHER 1965). KNICK u.a. fanden in Übereinstimmung mit uns bei 74 % ihrer massiven Fettleberpatienten einen latenten Diabetes und bei 46 % ihrer Patienten mit leichter bis mittlerer Parenchymverfettung.

c) Korrelation der KH-Toleranz zur Ätiologie der Leberzellverfettung

Die ätiologischen Faktoren, die bei unseren Patienten zur Fettleber führten, waren hauptsächlich Übergewicht, chronischer Alkoholabusus und Übergewicht kombiniert mit Alkohol. Bei allen drei danach eingeteilten Patientengruppen fand sich ein latenter Diabetes in etwa der gleichen Prozentzahl (69 %). Da der latente Diabetes aber selbst als

Ätiologischer Faktor gilt (BAIER 1964, KALK 1965), erweitert sich hiermit die Ursachenskala der Fettlebern unserer Patienten.

Daß häufig eine Kombination der verschiedenen Noxen vorkommt, haben andere Autoren ebenfalls beschrieben (THALER 1966, BAIER 1964). BAIER fand bei 39 adipösen Alkoholikern mit einer Fettleber in ca. 50 % und bei 100 adipösen Fettleberpatienten in 45 % eine latente diabetische Stoffwechsellaage. Er sieht in jedem Übergewichtigen das latent-diabetische Fettleber-Stadium eines potentiellen Diabetikers, wobei oft nicht zu entscheiden ist, ob die latente diabetische Stoffwechsellaage an der Entstehung der Fettleber schuld ist, oder umgekehrt die Fettleber die hepatogene diabetische Stoffwechsellaage schafft (BAIER 1965). Interessant bei unseren Untersuchungen ist, daß bei den normal- bis untergewichtigen Alkoholikern die Zahl der pathologischen Tolbutamid-Tests der Zahl der pathologischen intravenösen Glucose-Toleranz-Tests die Waage hält. CREUTZFELD ist der Auffassung, daß bei den Alkoholikern meist eine sog. "hepatogene" Glucose-Toleranz-Störung vorliegt, die die Glucoseassimilation beeinträchtigt (pathologische K-Werte im intravenösen Test), aber die Insulinsekretion des Pankreas anscheinend nicht behindert (normaler T_3 -Wert im Tolbutamid-Test). Unsere Ergebnisse können so interpretiert werden, daß nicht nur die toxische Wirkung des Alkohols die Glucose-Toleranzstörung verursacht, sondern daß die damit häufig verbundene, relativ kohlenhydratreiche, aber proteinarme Fehlernährung die Stoffwechsellaage pathologisch beeinflusst (KNICK 1968).

II. Insulinsekretion bei Patienten mit Leberzellverfettung

Da mit jedem Glucose-Toleranz-Test die Insulinsekretion im Pankreas stimuliert wird, scheint eine gleichzeitige Bestimmung des Serum-Insulins sinnvoll, um die Aussagekraft der Tests zu erweitern. Mit der Einführung der radiologischen Bestimmung von YALOW und BERSON 1960 - inzwischen noch

verbessert - wurde es möglich, das Serum-Insulin mit einer Empfindlichkeit von $0,25-1 \mu\text{E}$ zu bestimmen.

a) Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Serum-Insulin-Meßwerte im KH-Stoffwechsel-Belastungstest

Die Auswertung der Serum-Insulinwerte während der durchgeführten Glucose-Toleranz-Tests erweist sich als nicht einfach, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die individuellen Insulinantworten sind sehr unterschiedlich, was in den relativ großen Standardabweichungen zum Ausdruck kommt. Dies wurde auch von anderen Autoren festgestellt (REAVEN 1968, BERSON und YALOW 1965, CHILES 1970, BUCHANAN 1967) und erschwert es, die Bedeutung der Unterschiede verschiedener Gruppen richtig einzuschätzen. BERSON und YALOW (1965), die als erste darüber berichteten, zeigten, daß das große Spektrum der individuellen Insulinantwort mehr der biologischen Variation, als der Ungenauigkeit der immunologischen Insulinbestimmung zuzuschreiben ist.

Zur Veranschaulichung dient Abb. 15. Sie zeigt die einzelnen Insulinantworten unserer Fettleberpatienten beim oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Traubenzucker; einmal derjenigen mit normaler KH-Toleranz, zum zweiten derjenigen mit latentem Diabetes mellitus.

2. Die Insulinantwort ähnlicher Patientengruppen, untersucht von anderen Autoren, die wir zum Vergleich heranzogen, variieren beträchtlich, s. Tab. 10 - 13.

Die Erklärung hierfür mag einmal liegen in den verschiedenen experimentellen Bedingungen wie dem Fehlen eines allgemeinen Insulinstandards und der Benutzung verschiedener Immunoassays (BUCHANAN 1967), zum anderen in der oben erwähnten Variationsbreite der individuellen Insulinantwort.

3. Eine Interpretation der Serum-Insulinwerte im Tolbutamid-Test und im intravenösen Glucose-Toleranz-Test erscheint nicht sinnvoll, da die entscheidenden maximalen Insulinwerte in den Anfangsminuten zu erwarten sind, wie zu ersehen ist aus Tab. 12 und 13. Bei den Blutentnahmen wurde sich nach den für die Blutzuckerbelastung üblichen Zeiten gerichtet.

b) Insulinsekretion unter oraler Glucosebelastung bei Patienten mit Leberzellverfettung

Bei der Belastung mit 50 g Traubenzucker zeigte sich bei den Patienten mit normalem KH-Stoffwechsel das Muster einer Insulinantwort, wie sie von anderen Autoren ebenfalls beschrieben wird (CASTRO 1970, FÖRSTER 1970, JARRETT 1972, HALES 1968): Anstieg in der 1. Stunde nach Glucosegabe, starker Abfall in der 2. Stunde und nur noch leichter Abfall in der 3. Stunde zurück zum Nüchternwert. Demgegenüber zeigten die Patienten mit latenter diabetischer Stoffwechsellaage in der Mittelwertkurve einen zwar gleichen Anstieg des Insulins, aber eine etwas verzögerte Rückkehr. Die Menge des ausgeschütteten Insulins blieb diesselbe. Zum Vergleich steht uns nur die Arbeit von HALES 1968 zur Verfügung, da andere Autoren größere Glucosemengen als Testsubstanz benutzten. Er gelangte zu einem übereinstimmenden Ergebnis, nur ist zu berücksichtigen, daß seine Patienten an einer geringeren Anomalie des KH-Stoffwechsels litten als unsere.

Obwohl sich bei Gabe von 100 g Traubenzucker die Blutzuckerwerte gegenüber der oralen Belastung mit 50 g kaum änderten, bewirkte die größere Menge Glucose eine stärkere und länger andauernde Insulinausschüttung. Nach 50 g Glucose betrug der durchschnittliche maximale Anstieg des Serum-Insulins bei den Patienten mit normalem KH-Stoffwechsel $69 \mu\text{E/ml}$, nach 100 Glucose $104 \mu\text{E/ml}$. Die Normalisie-

ORALER GLUCOSE-TOLERANZ-TEST bei Pat.

mit normaler KH-Toleranz

mit latentem Diab. mell.

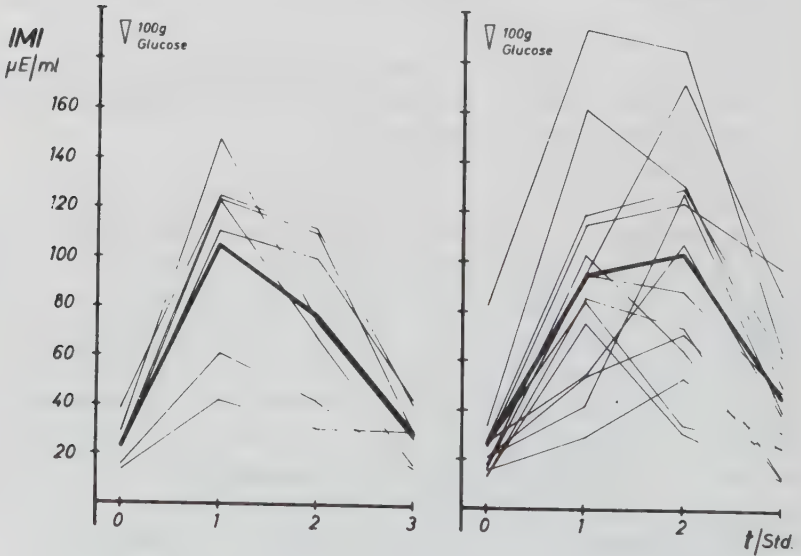


Abb. 15 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus.
— Einzelwerte, — Mittelwerte

Patienten	Autoren		Serum-Insulin (μ E/ml)			
			Zeit (Std)			
			0	1	2	3
normal	CASTRO	1970	21	84	31	19
	FÖRSTER	1970	10	50	20	-
	JARRETT	1972	8	33	16	-
	HALES	1968	23	54	32	-
lat.diab.	HALES	1968	23	56	46	-

Tab. 10 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus bei verschiedenen Autoren.

Patienten	Autoren		Serum-Insulin (μ E/ml)			
			Zeit (Std)			
			0	1	2	3
normal	BAGDADE	1967	13	94	78	46
	LUYCKX	1971	15	60	49	24
	PERLEY	1966	4	40	33	23
	CASTRO	1970	18	130	81	37
lat.diab.	BAGDADE	1967	15	43	53	33
	LUYCKX	1971	18	60	65	34
	PERLEY	1966	7	55	70	30

Tab. 11 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. latentem Diabetes mellitus bei verschiedenen Autoren.

Patienten	Autoren	Serum-Insulin ($\mu\text{E}/\text{ml}$)										
		Zeit (Min)										
		0	1	2	3	5	10	15	20	30	40	60
normal	PERLEY	1966	8	-	-	-	40	30	23	20	13	10
	VARSANO-AHARON	1970	6	-	-	-	43	31	-	19	12	10
	REAVEN	1971	21	90	-	106	89	62	-	42	34	27
	BERCHTOLD	1971	8	-	72	-	65	55	-	38	20	16
lat.diab. diab.	PERLEY	1966	8	-	-	-	23	28	21	20	20	18
	VARSANO-AHARON	1970	13	-	-	-	42	38	-	39	36	22
lat.diab.	REAVEN	1971	26	233	-	190	183	140	-	86	58	45
												38

Tab. 12 Serum-Insulin im Tolbutamid-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus bei verschiedenen Autoren.

Patienten	Autoren	zugef. Menge Glucose	Serum-Insulin ($\mu\text{E}/\text{ml}$)									
			0	2	5	10	15	25	35	45	55	
normal	ALFORD	1971 0,75g/kgKG	5	75	55	50	47	34	30	23	16	
	METZ	1970 30 g	10	-	95	67	61	49	39	36	33	
	SELTZER	1967 0,5 g/kgKG	10	-	142	98	90	69	50	42	33	
	Raptis	1971 0,33g/kgKG	15	-	72	62	54	40	30	20	14	
diab. lat.diab. lat.diab.	ALFORD	1971 0,75g/kgKG	13	27	27	26	30	33	40	40	40	
	METZ	1970 30 g	7	-	23	15	15	19	20	26	29	
	SELTZER	1967 0,5 g/kgKG	12	-	45	37	40	41	43	46	45	

1 6 1

Tab. 13 Serum-Insulin im intravenösen Glucose-Toleranz-Test bei Patienten mit normaler KH-Toleranz bzw. mit latentem Diabetes mellitus bei verschiedenen Autoren.

rung erfolgte nach der größeren Glucosegabe deutlich verzögert. Nach 2 Stunden betrug der Insulinspiegel noch das 3-fache des Nüchternwertes und fiel erst nach 3 Stunden wieder in den Bereich des Ausgangswertes.

Während also die Änderungen der Blutglucose weitgehend unabhängig sind von der verabreichten Glucosemenge, ist beim Serum-Insulin eine deutliche Beziehung zwischen Glucosedosis und Insulinausschüttung festzustellen. Dieselben Beobachtungen machten andere Autoren (FÖRSTER 1970, CASTRO 1970, PETERSON 1971).

Die Patienten mit latentem Diabetes zeigten beim 100 g Glucose-Toleranz-Test einen verzögerten Anstieg (maximaler Insulinwert erst in der 2. Stunde nach Glucosegabe) und einen verzögerten Abfall. Die Gesamtinsulinausschüttung war ebenso groß wie bei den Patienten mit normalem KH-Stoffwechsel. Während das Muster der Kurve mit den Ergebnissen vieler anderer Autoren übereinstimmt (BAGDADE 1967, LUYCKX 1971, PERLEY 1966, CASTRO 1970), liegen in Bezug auf die Menge des ausgeschütteten Insulins der beiden Gruppen im Vergleich zueinander unterschiedliche Ergebnisse vor. Während bei BAGDADE die Insulinausschüttung bei latenten Diabetikern wesentlich geringer war als bei seinen normalen Patienten, fanden zahlreiche andere Autoren höhere Insulinwerte bei ihrem latent diabetischen Patientenkreis (PERLEY 1966, LUYCKX 1971, YALOW und BERSON 1965, SELTZER 1967, REAVEN 1968 und 1971). Normale Werte wie in unserem Fall wurden von KARAM 1965 gefunden.

Der Grund für diese verschiedenen Ergebnisse ist nicht offensichtlich. Unterschiede in der Diätvorbereitung, in der Stufe der KH-Intoleranz und begleitende Krankheiten, die die Insulinsekretion beeinflussen können, mögen eine Rolle spielen (BAGDADE 1967, CHILES 1970).

c) Insulinsekretion in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung und ihrer Ätiologie

Die Insulinantwort der Patienten aufgeschlüsselt nach den ätiologischen Faktoren der Fettleber (Adipositas, chroni-

scher Alkoholabusus und Adipositas kombiniert mit Alkohol), brachte beim oralen Glucose-Toleranz-Test mit 100 g Glucose ein interessantes Ergebnis. Während den pathologischen Toleranz-Tests zur Folge der latente Diabetes mellitus in einer etwa gleichen Prozentzahl bei allen drei Gruppen auftrat, lagen unterschiedliche Insulinkurven vor.

Die Patienten mit Alkoholabusus zeigten eine Insulinkurve ähnlich derjenigen, die wir bei den Patienten mit normalem KH-Stoffwechsel fanden. Die adipösen Alkoholiker wiesen eine verzögerte Rückkehr auf und die adipösen Patienten zeigten die Kurve der latenten Diabetiker.

Beim Glucose-Toleranz-Test mit 50 g Traubenzucker waren es auch die Alkoholiker, die die normalste Insulinkurve zeigten, während Übergewicht kombiniert oder nicht kombiniert mit Alkohol eine mehr latent diabetische Insulinkurve aufwiesen. Jedoch waren hier die Unterschiede nicht sehr groß. Dieses Ergebnis stimmt überein mit der Ansicht BAIERS (1964), der in jedem Übergewichtigen das latent-diabetische Stadium eines potentiellen Diabetikers sieht.

Daß unsere adipösen Patienten keine erhöhte Insulinausschüttung zeigten, wie von mehreren Autoren angegeben (KARAM 1965 und 1963, CHILES 1970, PERLEY 1966 und 1967, SELTZER 1967), mag daran liegen, daß sich keine extremen Fettleibigen in unserer Untersuchungsreihe befanden. REAVEN (1968) sah auch keine erhöhte Insulinausschüttung bei seinen adipösen Patienten.

Das Verhalten des Serum-Insulins bei den Glucose-Toleranz-Tests in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung (Abb. 16) verdeutlicht das Ergebnis der Blutzuckerteste: Kurven, die einer mittel- bis hochgradigen Verfettung entsprechen, verlaufen pathologisch. Patienten mit geringgradiger Leberzellverfettung zeigen im Mittel ein unauffälliges Sekretionsverhalten. Insgesamt zeigt sich die Tendenz, daß mit zunehmender Leberzellverfettung Insulinkurven im Sinn einer steigenden KH-Intoleranz resultieren. (Interessant ist hier, daß nicht nur die Kurven pathologisch verlaufen, sondern auch die Gesamtinsulinausschüttung zunimmt).

III. Schlußbetrachtung

Durch Provokationstests können bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer beioptisch gesicherten Fettleber KH-Toleranzstörungen im Sinne eines latenten Diabetes mellitus aufgedeckt werden. Dabei erweist sich, daß solche Störungen bei der oralen Glucosebelastung in geringerer Zahl als bei den intravenösen Tests nachzuweisen sind. Nach unserer Auffassung kann bei Patienten mit Leberzellverfettung der Verdacht einer Glucose-Toleranzstörung erst fallengelassen werden, wenn neben der oralen Glucosebelastung auch die intravenösen Tests unauffällige Werte aufweisen. Weitergehende Einblicke in die gestörte Sekretionsdynamik des Pankreas sind durch gleichzeitige Mitbestimmung des immunologisch meßbaren Insulins unter oraler Glucosebelastung zu erhalten.

**PLASMAINSULIN bei oraler Glucosebelastung
in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung**

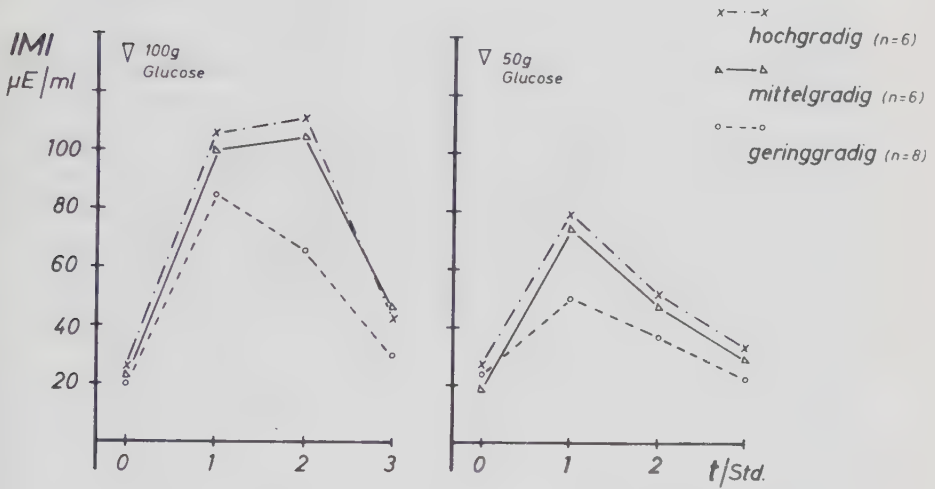


Abb. 16 Serum-Insulin im oralen Glucose-Toleranz-Test mit 50 bzw. 100 g Glucose in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung (hochgradig n = 6, mittelgradig n=6, geringgradig n = 8).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 44 Patienten mit bioptisch gesicherter Leberzellverfettung wurden KH-Stoffwechsel-Toleranz-Tests durchgeführt: Oraler Glucose-Toleranz-Test mit 50 und 100 g Traubenzucker, intravenöser Glucose-Toleranz-Test nach CONARD und intravenöser Tolbutamid-Test in der Auswertung von LANGE und KNICK. Bei der Hälfte der Patienten wurde gleichzeitig mit dem Blutzucker das immunologisch meßbare Serum-Insulin bestimmt.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten wiesen der intravenöse Glucose-Toleranz-Test und der Tolbutamid-Test pathologische K- und T_3 -Werte auf und zeigten somit eine latente diabetische Stoffwechsellage. Die oralen Glucosebelastungen fielen dagegen nur zu einem Viertel pathologisch aus. Zwischen histologisch feststellbarem Grad der Leberzellverfettung und latentem Diabetes lies sich eine Korrelation nachweisen. Von der Ätiologie der Fettleber wie Übergewicht und vermehrter Alkoholkonsum war das Vorliegen eines latenten Diabetes dagegen unabhängig.

Die Serum-Insulinantwort auf die oralen Glucose-Toleranz-Tests mit 50 und 100 g Glucose sah aus wie folgt: Patienten mit normalem KH-Stoffwechsel zeigten einen maximalen Anstieg in der 1. Stunde nach Glucosegabe, danach Abfall und Erreichen des Nüchternwertes nach 3 Stunden. Die größere Glucosemenge hatte eine größere Insulinausschüttung und eine verzögerte Rückkehr zur Folge. Während die latenten Diabetiker bei der oralen Belastung mit 50 g Traubenzucker im Vergleich zu den Stoffwechselnormalen nur eine verzögerte Rückkehr des Serum-Insulinspiegels aufwiesen, zeigte sich beim 100 g Glucose-Toleranz-Test zusätzlich ein verzögerter Anstieg (max. Insulinwert erst in der 2. Stunde nach Glucosegabe).

Die Aufschlüsselung der Insulinantwort nach den ätiologischen Faktoren der Fettleber ergab eine steigende KH-Intoleranz in der Reihenfolge Alkoholabusus, Alkoholabusus kombiniert mit Übergewicht und Übergewicht. Ebenfalls zeigte sich die Tendenz, daß mit zunehmender Leberzellverfettung Insulinkurven im Sinne einer steigenden KH-Intoleranz resultieren.

Wir sind der Ansicht, daß bei jedem Patienten mit bioptisch gesicherter Leberzellverfettung die Glucose-Toleranz zu überprüfen ist. Dabei erscheinen der intravenöse Glucose-Toleranz-Test nach CONARD und der Tolbutamid-Test in der Auswertung nach LANGE und KNICK besonders aussagekräftig. Mitbestimmung des immunlogisch meßbaren Serum-Insulins gestattet weitergehende Einblicke in die gestörte Sekretionsdynamik des Pankreas.

F. LITERATUR

ALFORD, F.P., R.MARTIN and M.J.PEARSON

The Significance and Interpretation of Mildly
Abnormal Oral Glucose Tolerance

Diabetologia 7 (1971) 173

BAGDADE, J.D., E.L.BIERMANN and D.PORTE

The Significance of Basal Insulin Levels in
the Evaluation of the Insulin Response to
Glucose in Diabetic and Nondiabetic Subjects

J. Clin. Invest. 46 (1967) 1549

BAIER, H., B.KNICK, A.v.d. EMDEN und J.RUCKES

Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes

Med. Welt 15 (1964) 1813 und 1861

BERCHTOLD, P., V.BÜBER, V.MEIER, J.-P. FELBER, G.KEISER

Vergleichende Untersuchungen über den oralen
und intravenösen Tolbutamidtest

II. Bestimmung von Glucose, Serum-Insulin
und Serum-Tolbutamid bei normalen, jungen
Probanden

Diabetologia 7 (1971) 77

BERINGER, Z. und H.THALER

Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus
und Fettleber

Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 836

BERSON, S.A., R.S.YALOW

Some current controversies in diabetes
research

Diabetes 14 (1965) 549

BRAUNSTEINER, H., S. SAILER u. F. SANDHOFER

Das Problem des latenten Diabetes

Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965) 1264

BUCHANAN, K.D., M.T. Mc KIDDIE

The Normal Insulin Response to Glucose

The Relationship between Blood Sugar and
Plasma Insulin

Diabetologia 3 (1967) 460

CASTRO, A., J.P. SCOTT, D. GRETTE, D. Mc. FARLANE

and R.E. BAILEY

Plasma Insulin and Glucose Loads During
Three-hour Oral Glucose Tolerance Tests

Diabetes 19 (1970) 842

CHILES, R., M. TZAGOURNIS

Excessive Serum Insulin Response to Oral
Glucose in Obesity and Mild Diabetes

Diabetes 19 (1970) 458

CONARD, V., J.R.M. FRANKSON, P.A. BASTENIE,

J. KESTENS und L. KOVACS

Etude critique du triangle d'hyperglycémie
intraveineux chez l'homme normal et détermination
d'un coefficient d'assimilation glucidique

Arch. int. Pharmacodyn. 93 (1953) 277

CREUTZFELD, W., K. WILLE, H. KAUP

Intravenöse Belastung mit Glucose, Insulin und
Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leber-
zirrhosekranken und Insulinomträgern

Dtsch. Med. Wschr. 87 (1962) 2189

DITTRICH, H., E. SEIFERT

Klinische und diagnostische Probleme der
Fettleber

Z. Gastroenterologie II (1964) 123

FÖRSTER, H., M. HASLBECK, C.-A. GESER u. H. MEHNERT

Blutglucose und Seruminsulin nach oraler
Applikation von Glucose und Stärkesirup
in unterschiedlicher Dosierung

Diabetologia 6 (1970) 482

FUCHS, T., H. IMMICH, R. NEDDEN

Quantitative Beziehungen zwischen seroche-
mischen Befunden, Verfettungsgrad der Leber,
Alkoholkonsum und Körpergewicht in einem dia-
betischen und nichtdiabetischen Kollektiv mit
Leberverfettung

Med. Welt 22 (1971) 392

GEBELEIN, H. und H. J. HEITE

Statistische Urteilsbildung für Mediziner

Heidelberg 1951 (Springer)

HALES, C. N., F. C. GREENWOOD, F. L. MITCHELL, W. T. STRAUSS

Blood-Glucose, Plasma-Insulin and Growth Hormone
Concentrations of Individuals with Minor Abnorma-
lities of Glucose Tolerance

Diabetologia 4 (1968) 73

HALES, C. N. and P. J. RANDLE

Immunoassay of Insulin with Insulin-Antibody
Precipitate

Biochem. J. 88 (1963) 137

HALLER, H., M. HANEFELD, H.-J. NAUMANN, D. KUNZE, J. WEHNER
Statistische Untersuchungen zur Pathogenese
der diabetischen Fettleber

Zschr. inn. Med. 22 (1967) 41

JARRETT, R. J., I. A. BAKER, H. KEEN, N. W. OAKLEY
Diurnal Variation in Oral Glucose Tolerance.
Blood Sugar and Plasma Insulin Levels Morning,
Afternoon, and Evening

British Med. J. 1 (1972) 199

KAFFARNIK, H., W. GROSS und R. JUCHEMS
Über die Treffsicherheit von Laboruntersu-
chungen in der Diagnostik der Fettleber

Münch. Med. Wschr. 109 (1967) 199

KALK, H.

Über die Fettleber des Menschen mit besonderer
Berücksichtigung des Diabetes

Schweiz. Med. Wschr. 89 (1959) 1117

KALK, H.

Über die Fettleber

Münch. Med. Wschr. 107 (1965) 1141

KARAM, J. H., G. M. GRODSKY, P. H. FORSHAM
Excessive insulin response to glucose in
obese subjects as measured by immuno-
chemical assay

Diabetes 12 (1963) 197

KARAM, J.H., F.C.PAVLATOS, G.M.GRODSKY, P.H.FORSHAM
Critical factors in excessive serum insulin
response to glucose
Lancet I (1965) 286

KINZLMEIER, H., H.RANFT
Ätiologische Faktoren und klinische Befunde
bei Leberverfettung
Z. Gastroenterologie I (1963) 227

KNICK, B.
Aktuelle Probleme der Fettleber
Dtsch. Med. J. 19 (1968) 389

KNICK, B., H.-J.LANGE und K. HECKMANN
Korrelation zwischen latent-diabetischer
Stoffwechsellage, Adipositas und Steatosis
hepatis
Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965) 1286

KRUSE-JARRES, J.D., C.HILPERT, K.GROHMAN, V.KLING-
MÜLLER
Zum intravenösen Glucosetoleranztest
Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971) 1424

LANGE, H.J., B.KNICK
Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues
Auswertungsverfahren des Tolbutamid-Tests
Med. Klin. 59 (1964) 1975

LANGE, H.J., B.KNICK
Vermehrte Informationsausnutzung beim Aus-
werten des i.v. Tolbutamid-Tests
Klin. Wschr. 43 (1965) 215

LANGE, H.J., B.KNICK, G.STARK, F.KAHLERT

Validitätsprüfung eines neuen graphischen Auswertungsverfahrens (T_3) des intravenösen Tolbutamid-Tests an diabetessuspekten Kollektiven

Verh. Dtsch. Ges. Inn.Med. 71 (1965) 375

LUYCKX, A.S., and P.J.LEFEBRE

Plasma Insulin in Reactive Hypoglycemia

Diabetes 20 (1971) 435

METZ, R. and R.FRIEDENBERG

Effects of Repetitive Glucose Loads on Plasma Concentrations of Glucose, Insulin and Free Fatty Acids: Paradoxical Insulin Responses in Subjects with Mild Glucose Intolerance

J. Clin. Endocr. 30 (1970) 602

PERLEY, M., and D.M.KIPNIS

Plasma Insulin Responses to Glucose and Tolbutamide of Normal Weight and Obese Diabetic and Nondiabetic Subjects

Diabetes 15 (1966) 867

PERLEY, M., and D.M.KIPNIS

Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects

J. Clin. Invest. 46 (1967) 1954

PETERSON, D., G.M.REAVEN

Evidence that Glucose Load Is an Important Determinant of Plasma Insulin Response in Normal Subjects

Diabetes 20 (1971) 729

RAPTIS, S., R.M. RAU, K.E. SCHRÖDER, W. HARTMANN, J.-D. FAUL-
HABER, P.H. CLODI and E.F. PFEIFFER

The Role of the Exocrine Pancreas in the Stimula-
tion of Insulin Secretion by Intestinal Hormones
II. Insulin Responses to Secretin and Pancreozymin,
and to Oral and Intravenous Glucose, in Patients
Suffering from chronic Insufficiency of the Exocrine
Pancreas

Diabetologia 7 (1971) 160

REAVEN, G., R. MILLER

Study of the Relationship Between Glucose and Insu-
lin Response to an Oral Glucose Load in Man

Diabetes 17 (1968) 560

REAVEN, G.M., S.W. SHEN, A. SILVERS, J.W. FARQUHAR

Is there a Delay in the Plasma Insulin Response
of Patients with Chemical Diabetes Mellitus?

Diabetes 20 (1971) 416

RÖSCH, D., J. WEISE

Vergleichende Untersuchungen bei Fettlebern
verschiedener Ätiologie und Stadien hinsicht-
lich der Klinik und Funktionsdiagnostik

Acta hepato-splenol. 8 (1971) 104

ROTHER, F., H. SCHOTT, B. KNICK, H.-J. LANGE, H. FALKES

Klinisch-statistische Korrelationsuntersuchungen
über Arteriosklerosemanifestation, latent-dia-
betischer Situation und Leberparenchymverfettung

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71 (1965) 757

SCHILLING, W.H., K.OBERDISSE, K.A.HÜTER, H.BLANK

Vergleichende Untersuchungen mit der oralen
und intravenösen Glucosebelastung zur Erfassung
einer verminderten Kohlenhydrattoleranz

Diabetologia 1 (1965) 187

SCHÜTZ, W.

Die Bestimmung des Blutzuckers mit o-Toluidin
im Auto-Analyzer

Ärztl. Lab. 14 (1968) 500

SELTZER, H.S., E.W.ALLEN, A.L.HERRON, M.BRENNAN

Insulin Secretion in Response to Glycemic Stimu-
lus: Relation of Delayed Initial Release to Car-
bohydrate Intolerance in Mild Diabetes Mellitus

J. Clin. Invest. 46 (1967) 323

THALER, H.

Die Fettleber und ihre Probleme

Internist 7 (1966) 21

UNGER, E.A., L.MADISON

Comparison of response to intravenously administered
sodium tolbutamide in mild diabetic and nondiabetic
subjects

J. Clin. Invest. 37 (1958) 627

VARSANO-AHARON, N., E.ECHEMENDRA, E., R.S.YALOW, S.A.BERSON

Early insulin responses to glucose and to tolbu-
tamide in maturity-onset diabetes

Metabolism 19 (1970) 409

YALOW, R.S., and S.A. BERSON

Immunoassays of endogenous plasma insulin
in man

J. Clin. Invest. 39 (1960) 1157

YALOW, R.S., S.A. BERSON

Plasma insulin concentrations in nondiabetic
and early diabetic subjects

Diabetes 9 (1960) 254

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Dr. Dr. J.-G. Bertenrath für die Übernahme des Correferats und Herrn Prof. Dr. med. H. Kaffarnik für die Übernahme des Referates danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. L. Hausmann für die Überlassung des Themas und für die außerordentlich hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 20. November 1944 wurde ich als Tochter des Raumausstattemeisters Otto Born und seiner Ehefrau Käte, geb. Dauernheim in Fränkisch - Crumbach/Odw. geboren. Von Ostern 1951 bis Ostern 1955 ging ich in Fränkisch-Crumbach zur Volksschule. Danach besuchte ich das Realgymnasium in Groß - Bieberau. Da das Gymnasium damals nur über Unter- und Mittelstufe verfügte, wechselte ich 1961 nach der Mittleren Reife über ins Gymnasium Viktoriaschule in Darmstadt, wo ich im Februar 1964 die Reifeprüfung bestand.

Ab Sommersemester 1964 studierte ich Medizin an der Philipps - Universität in Marburg. Nach dem zweiten Semester legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem elften Semester bestand ich am 11. Februar 1970 das medizinische Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich ebenfalls in Marburg. Sechs Monate arbeitete ich im Institut für Rechtsmedizin, vier Monate in der Medizinischen Poliklinik und weitere fünf Monate in der chirurgischen Abteilung der Elisabethklinik.

Mit Wirkung vom 31. Dezember 1971 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom 1. November 1972 bis 31. Oktober 1973 war ich als Assistenzärztin im DRK - Kindersolbad in Bad - Dürnheim im Schwarzwald beschäftigt.

Seit dem 1. November 1973 arbeite ich als Assistentin in der Anästhesie-Abteilung des Krankenhaus Zweckverbandes in Augsburg.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Gedigk, Hamm, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Jakob, Karlson, Knauff, Koransky, Korb, Linneweh, Löhr, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mettes, du Mesnil, Petry, Pots, Rohen, Schiff, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Seidel, Siegert, Spiegelberg, Straub, Walcher, Zilliken.

